

Humberto Manuel Índio Tomás Chaves

**QUÍMICA COMPUTACIONAL APLICADA AO ESTUDO  
DE MECANISMOS DE REACÇÕES QUÍMICAS**

**Lisboa  
1998**

- "copyright"

Humberto Manuel Índio Tomás Chaves

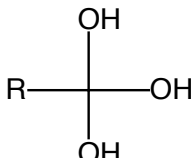
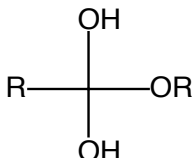
**QUÍMICA COMPUTACIONAL APLICADA AO ESTUDO DE  
MECANISMOS DE REACÇÕES QUÍMICAS**

Dissertação apresentada para obtenção do grau de Doutor  
em Química, especialidade de Química Orgânica, pela  
Universidade Nova de Lisboa, Faculdade de Ciências e  
Tecnologia.

**Lisboa  
1998**

*aos meus pais*  
*à Fátima*

Errata da tese *Química computacional aplicada ao estudo de mecanismos de reacções químicas*.

<u>Página</u>	<u>Localização</u>	<u>Onde se lê....</u>	<u>Deve ler-se...</u>
6	linha 17	Brookhaven National Laboratory	<i>Brookhaven National Laboratory</i>
9	penúltima linha	também	— —
9	última linha	compostos cíclicos	alguns compostos cíclicos
15	antepenúltima linha	MM2 E MM3 <sup>35, 39</sup>	MM2 e MM3 <sup>35, 39</sup>
16	primeira linha	MM2 <sup>39</sup>	MM2 <sup>35</sup>
17	linha 10	um electrão e um núcleo	um electrão
20	linha 23	Este tipo de cálculos	Estes cálculos
22	linha 5	neopenteno	neopentano
22	linha 16	o cálculo de orbitais d	o cálculo usando orbitais d
35	linha 12	vibacionais.	vibacionais. Da união destas curvas em relação a uma coordenada, resulta uma superfície de energia potencial.
42	esquema 1.5.2	 <p>Intermediário tetraédrico</p>	 <p>Intermediário tetraédrico</p>
42	Linha 10	envolvidos nas cargas de ligação	directamente envolvidos no estado de transição
65	linha 14	na Esquema	no esquema
79	linha 9	estado de transição <b>A</b>	estado de transição <b>9</b>
80	linha 1	Este estudo	O estudo do estado de transição <b>31</b>
80	linha 8	substituídos	substituintes
87	linha 18	capazes de actuar	são capazes de actuar
96	legendas das tabelas II.2.9 e II.2.10	(entre parêntesis)	(em baixo)
108	linha 2	entradas 3 e 4	entradas 5 e 6
118	linha 9	densidade	designação
135	linha 3	1,3-dítiano	1,4-dítiano
140	linha 5	figura II.4.19	figura II.4.17
140	linha 10	<i>o lóbulo</i>	<i>um lóbulo</i>
142	linha 17	<i>N</i> -aril- <i>O</i> -acil-hidroxilamina	<i>O</i> -acil-hidroxilamina
144	linha 16	e da densidade	e a densidade

## Agradecimentos

Em primeiro lugar queria expressar o meu profundo e sincero agradecimento à Professora Doutora Ana Lobo, orientadora desta dissertação, não só pela sua valiosa contribuição, mas também pelo seu estímulo constante e entusiasmo contagiante, permanente apoio e disponibilidade. Agradeço também o seu fundamental contributo para a minha formação científica, profissional e pedagógica. Os agradecimentos anteriores são inteiramente extensivos ao Professor Doutor Sundaresan Prabhakar por todo o contributo para esta dissertação.

Ao Professor Doutor Henry Rzepa do Imperial College of Science, Technology and Medicine da Universidade de Londres, pela forma interessada e amigável como me recebeu em Londres, bem como pelos valiosos conhecimentos científicos transmitidos e a sua disponibilidade permanente.

Dirijo um especial agradecimento ao Professor Doutor António Gil Santos, pelo seu fundamental apoio quer a nível científico, quer a nível de amizade e inesquecível incentivo pessoal. Os seus conselhos científicos, nesta área de química computacional foram um enorme contributo para a realização deste trabalho, assim como a sua eficiência e pronta disponibilidade.

À Professora Doutora Rosa Maria Fernandes do Instituto Politécnico de Beja, pelas facilidades concedidas à realização desta dissertação bem como o seu incentivo e amizade.

O meu agradecimento a todos os meus colegas e amigos da Faculdade de Ciências e Tecnologia, UNINOVA-SINTOR, Imperial College of Science, Technology and Medicine, Instituto Superior Técnico e Instituto Politécnico de Beja, que directa ou indirectamente deram um valioso contributo para a realização deste trabalho. De entre outros saliento: Professor Doutor Carlos Afonso, Professor Doutor Joaquim Vital, Doutora Lucília Matta, Dr. Leonel Carriço, Sr<sup>a</sup> Joaquina Lopes, Dr<sup>a</sup> Fátima Silva, Dr<sup>a</sup> Cristina Moura, Dr<sup>a</sup> Paula Silva, Professora Doutora Lúcia Santos, Dr. Omer Casher, Dr<sup>a</sup> Dulce Simão, Dr<sup>a</sup> Conceição Fernandes e todos os colegas do grupo de Química Orgânica Aplicada. Os agradecimentos são extensivos ao Professor Doutor Ribeiro da Costa pelas facilidades concedidas no UNINOVA e à Dr<sup>a</sup> Lucia del Boca pela amizade e revisão da dissertação.

Gostaria de agradecer às seguintes instituições pelo apoio financeiro e facilidades concedidas durante a execução desta dissertação:

— Junta Nacional de Investigação Científica e Tecnológica (JNICT), actualmente Fundação para a Ciência e Tecnologia, pela concessão das bolsas atribuídas no âmbito dos programas Ciência e Praxis XXI e o financiamento das estadias no Reino Unido.

— Departamento de Química do Imperial College of Science, Technology and Medicine da Universidade de Londres.

- Departamento de Química da Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade Nova de Lisboa.
- UNINOVA-SINTOR.
- Escola Superior Agrária do Instituto Politécnico de Beja.

Este trabalho foi financiado parcialmente pelos Programas Ciência, Praxis XXI e FEDER.

## Resumo

Este trabalho reporta-se ao estudo de várias reacções químicas por modelação computacional das espécies intervenientes: reagentes, intermediários, estados de transição e produtos.

Na primeira parte da dissertação estuda-se a reacção de equilíbrio entre uma *O*-acil-hidroxilamina e o respectivo ácido hidroxâmico. As *O*-acil-hidroxilaminas são mais estáveis do que os correspondentes ácidos hidroxâmicos, se tiverem substituintes aromáticos ligados ao átomo de azoto, sendo a energia de activação necessária para passar ao ácido hidroxâmico maior do que se tiverem substituintes alifáticos no átomo de azoto. No casos dos ácidos hidroxâmicos, é precisamente o oposto: são mais estáveis se tiverem substituintes alifáticos ligados ao átomo de azoto. O mesmo se passa quando o ácido hidroxâmico e a *O*-acil-hidroxilamina estão ionizados em meio básico. Os estados de transição aniónicos têm valores de calores de formação mais baixos relativamente às correspondentes espécies neutras.

Na segunda parte da dissertação são estudados dois possíveis mecanismos para a reacção de aziridinação de alcenos com *O*-acil-hidroxilaminas. Verificou-se que a reacção é energeticamente mais favorável se se postular em primeiro lugar a transformação da hidroxilamina numa oxaziridina, que reaja subsequentemente com o alceno. O outro mecanismo menos favorável é a reacção directa da hidroxilamina com o alceno. Verificou-se também, que a reacção é mais favorável se for feita em meio básico, o que está de acordo com os resultados experimentais referidos na literatura.

Na terceira parte do trabalho, confirma-se a influência de um ácido de Lewis e de um grupo que constitua impedimento estereoquímico numa reacção de Diels-Alder, fazendo com que praticamente apenas um isómero se produza (*anti-endo*). Este estudo foi feito através da determinação dos estados de transição da reacção envolvendo a variação das três ligações críticas determinantes para a reacção.

Por último, estuda-se a estereoquímica da oxidação de ditianos com periodato e ácido perbórmico, calculando-se os calores de formação e as distâncias das ligações críticas, nomeadamente da ligação S-O do produto, para os estados de transição respectivos. Os valores calculados para a reacção com periodato e ácido perbórmico justificam teoricamente o resultado experimental encontrado para a mono-oxidação de 1,3-ditianos que dá origem a um sulfóxido em posição equatorial, mas não explicam claramente a segunda oxidação que origina o 1,3-dissulfóxido com o último oxigénio em posição axial. Contudo, cálculos *ab initio* realizados permitem racionalizar a estereoquímica da reacção em ambos os átomos de enxofre, nomeadamente a introdução preferencial do segundo oxigénio em posição axial.



## Abstract

The work, described in this thesis, reports computer modelling of a variety of chemical transformations, from the view point of reagents utilized, intermediates formed, transition states involved and the resultant products.

In the first part, the equilibrium between *O*-acylhydroxylamines and the isomeric hydroxamic acids is analysed. The former are found to be more stable if their nitrogen atom carries an aromatic substituent, than otherwise, because of the higher activation energy required for the isomerisation. The situation is exactly opposite for *N*-alkylhydroxamic acids which are thermodynamically stabler than their isomeric *O*-acylhydroxylamines. This was also found to be true for their respective anionic species. Studies involving the anionic isomerisation show that the heats of formation of the corresponding transition states are lower than those calculated for the neutral ones.

In the second part of the thesis, possible mechanisms for the aziridination of double bonds with *O*-acylhydroxylamines are analysed. It was found that the reaction turns out to be energetically more favourable if an isomerisation of the *O*-acylhydroxylamine leading to the oxaziridine structure is postulated to occur. A direct reaction of the hydroxylamine with the olefinic bond is found to be less favourable. Furthermore, the reaction is predicted to occur with greater ease in basic medium, as was indeed observed experimentally.

In the third part of this work, the influence on a Diels-Alder reaction of a Lewis acid and the steric hindrance imparted by substituent is assessed: the product of the reaction is anticipated to be almost exclusively the *anti-endo* isomer. For this particular study, the geometry of the possible transition states is varied at the three critical chemical bonds.

The last part deals with the stereochemistry of the oxidation of 1,3-dithianes with periodate and performic acid. The heat of formation and the critical interatomic distances and geometries, namely the S-O bonds of the product, are calculated for the respective transition states. The semi-empirical calculations for the oxidation provide theoretical justification as to why the first oxygen introduced occupies the equatorial position in the sulfoxide formed. But it fails to explain, however, the introduction of the second oxygen atoms in the axial position. Nevertheless *ab initio* calculations do indeed correctly predict the observed stereochemistry of both oxygen atoms in the final 1,3-disulfoxide.

**Simbologia e notações**

Å	- Ångström
ADN	- ácido desoxiribonucleico
AM1	- modelo de Austin 1
ARN	- ácido ribonucleico
cap.	- capítulo
col.	- colaboradores
$E_a$	- energia de activação
Eq.	- equação
ET	- estado de transição
Ex.	- exemplo
freq.	- frequência
HOMO	- orbital molecular ocupada de energia mais alta
LUMO	- orbital molecular livre de energia mais baixa
K	- Kelvin
kcal/mol	- kilocaloria por mole
kJ/mol	- kilojoule por mole
MINDO	- modified intermediate neglect of differential overlap
MNDO	- modified neglect of diatomic overlap
Ph	- fenilo
PM3	- método paramétrico 3
Ref.	- referência
SAM1	- método semi <i>ab initio</i>
$S_N2$	- substituição nucleófila bimolecular
UV	- ultravioleta
$\epsilon$	- constante dieléctrica
$\Delta H_f$	- calor de formação

## Índice de matérias

	Página
<i>Agradecimentos</i>	VI
<i>Resumo</i>	VIII
<i>Abstract</i>	IX
<i>Símbolos e notações</i>	X
<i>Índice de matérias</i>	XI
<i>Índice de esquemas</i>	XIV
<i>Índice de tabelas</i>	XVI
<i>Índice de figuras</i>	XX
<b>I INTRODUÇÃO</b>	<b>1</b>
<b>I.1 Métodos computacionais aplicados na modelização de espécies químicas</b>	<b>1</b>
<b>I.1.1</b> Aspectos gerais	1
<b>I.1.2</b> Programas de modelação molecular	3
<b>I.1.3</b> Bases de dados	6
<b>I.1.4</b> Áreas de aplicação	6
<b>I.1.5</b> Escolha dos métodos de cálculo	8
<b>I.2 Mecânica molecular</b>	<b>9</b>
<b>I.2.1</b> Aspectos gerais	9
<b>I.2.2</b> Energia de átomos ligados	10
<b>I.2.3</b> Energia de interacção de átomos não ligados	12
<b>I.2.4</b> Parametrização de campos de força	12
<b>I.2.5</b> Minimização de energia	14
<b>I.2.6</b> Principais programas utilizados em mecânica molecular	15
<b>I.3 Mecânica quântica</b>	<b>16</b>
<b>I.3.1</b> Equação de Schrödinger	16
<b>I.3.2</b> Átomo de hidrogénio e outros sistemas com um só electrão	18
<b>I.3.3</b> Orbitais atómicas	18
<b>I.3.4</b> Orbitais moleculares	18
<b>I.4 Cálculos semi-empíricos</b>	<b>19</b>
<b>I.4.1</b> Considerações gerais	19
<b>I.4.2</b> MINDO/3	21
<b>I.4.3</b> MNDO	21
<b>I.4.4</b> AM1	22
<b>I.4.5</b> PM3	23
<b>I.4.6</b> Comparações entre os métodos PM3 e AM1	28

<b>I.4.7</b>	Análise de alguns trabalhos onde são usados os métodos PM3,AM1 e MNDO	30
<b>I.4.8</b>	Perspectivas actuais e futuras	32
<b>I.5</b>	<b>Estados de transição</b>	33
<b>I.5.1</b>	Superfícies de energia potencial	34
<b>I.5.2</b>	Coordenada da reacção	35
<b>I.5.3</b>	Termodinâmica do estado de transição	37
<b>I.5.4</b>	Estudo e determinação de estados de transição	40
<b>I.5.5</b>	Exemplos de determinação de estados de transição	45
<b>II</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO</b>	<b>60</b>
<b>II.1</b>	<b>Estudo teórico do mecanismo em meio básico e neutro da reacção de equilíbrio entre um ácido hidroxâmico e a <i>O</i>-acil-hidroxilamina correspondente</b>	<b>60</b>
<b>II.1.1</b>	Estudo da conversão da <i>O</i> -acil-hidroxilamina em ácidohidroxâmico em diferentes meios	65
<b>II.1.2</b>	Determinação e optimização de estados de transição do equilíbrio entre a <i>O</i> -acil-hidroxilamina e o correspondente ácido hidroxâmico	79
<b>II.2</b>	<b>Estudo teórico do mecanismo da aziridinação de alkenos</b>	<b>86</b>
<b>II.3</b>	<b>Estudo dos estados de transição da catálise assimétrica da cicloadição de Diels-Alder por um complexo de boro</b>	<b>115</b>
<b>II.3.1</b>	Determinação do estado de transição <i>anti-endo</i>	118
<b>II.3.2</b>	Determinação do estado de transição <i>anti-exo</i>	120
<b>II.3.3</b>	Determinação dos estados de transição <i>anti-endo</i> e <i>anti-exo</i> com substituintes OH no dieno	122
<b>II.4</b>	<b>Estereoquímica da oxidação de enxofres em 1,3-ditianos</b>	<b>126</b>
<b>III</b>	<b>CONCLUSÕES</b>	<b>142</b>
<b>IV</b>	<b>MÉTODOS DE CÁLCULO UTILIZADOS</b>	<b>146</b>
<b>IV.1</b>	<b>Estudo teórico do mecanismo em meio básico e neutro da reacção de equilíbrio entre um ácido hidroxâmico e a <i>O</i>-acil-hidroxilamina correspondente</b>	<b>146</b>
<b>IV.2</b>	<b>Estudo teórico do mecanismo da aziridinação de alkenos</b>	<b>149</b>
<b>IV.3</b>	<b>Estudo dos estados de transição da catálise assimétrica da cicloadição de Diels-Alder por um complexo de boro</b>	<b>149</b>
<b>IV.3.1</b>	Determinação do complexo de boro simplificado	150
<b>IV.3.2</b>	Determinação do estado de transição <i>anti-endo</i> simplificado	151
<b>IV.3.3</b>	Determinação do estado de transição " <i>anti-exo</i> " simplificado	154
<b>IV.3.4</b>	Cálculo das estruturas " <i>anti-endo</i> " e " <i>anti-exo</i> " com grupos OH no dieno	156

<b>IV.4</b>	<b>Estereoquímica da oxidação de enxofres em 1,3-ditianos</b>	<b>157</b>
<b>V</b>	<b>BIBLIOGRAFIA</b>	<b>159</b>

## Índice de esquemas

		Página
<b>Esquema I.5.1 -</b>	Simulação do estado transição no estudo de reacções de solvólise.	41
<b>Esquema I.5.2 -</b> transição	Simulação do efeito estereoquímico no estado de da hidrólise ácida de ésteres.	42
<b>Esquema I.5.3 -</b>	Método que envolve o estado de transição rígido.	43
<b>Esquema I.5.4 -</b>	Reacção geral de hidroboração.	46
<b>Esquema I.5.5 -</b>	Reacção de Diels-Alder de um dos <i>iso</i> -biciclopentadienos com formação de um dos isómeros possíveis.	48
<b>Esquema I.5.6 -</b> metilmandelato	Reacção de Diels-Alder do dieno quiral <i>O</i> -de 1,3-butadienilo com benzoquinona.	49
<b>Esquema I.5.7 -</b>	Reacções de Diels-Alder transanelares de trienonas de 14 membros.	50
<b>Esquema I.5.8 -</b>	Rearranjo de Cope em germacrenos.	51
<b>Esquema I.5.9 -</b>	Rearranjo de Claisen em lactonas macrocíclicas.	51
<b>Esquema I.5.10 -</b>	Lactonizações de hidróxi-ácidos em meio ácido.	54
<b>Esquema I.5.11 -</b>	Transferências de hidretos em hidroxicetonas.	55
<b>Esquema II.1.1 -</b> o	Esquema geral de interacção das espécies em estudo com ADN.	61
<b>Esquema II.1.2 -</b>	Esquema da transformação da <i>O</i> -acil-hidroxilamina em ácido hidroxâmico.	62
<b>Esquema II.1.3 -</b> tabelas	Esquema reacional das espécies correspondentes às II.1.2 a II.1.9.	66
<b>Esquema II.1.4 -</b> tabelas	Esquema reacional das espécies correspondentes às II.1.10 e II.1.11.	74
<b>Esquema II.1.5 -</b>	Transformação do ácido hidroxâmico <b>11</b> no estado de transição <b>9</b> .	79
<b>Esquema II.1.6 -</b>	Transformação do hidroxamato <b>30</b> no estado de transição <b>31</b> .	79

<b>Esquema II.1.7 -</b>	Transformação do ácido hidroxâmico <b>11</b> no estado de transição <b>8</b> .	80
<b>Esquema II.1.8 -</b>	Esquema da conversão do ácido hidroxâmico em <i>O</i> -acil-hidroxilamina em meio básico.	80
<b>Esquema II.2.1 -</b> hidroxilaminas.	Esquema da aziridinação por <i>N</i> -aril- <i>O</i> -acil-	86
<b>Esquema II.2.2 -</b>	Mecanismos possíveis da aziridinação de alcenos.	88
<b>Esquema II.3.1 -</b> reacção	Estados de transição de dieno cíclico <i>endo</i> e <i>exo</i> da de Diels-Alder.	116
<b>Esquema II.3.2 -</b> Alder.	Estados de transição <i>endo</i> e <i>exo</i> da reacção de Diels-	117
<b>Esquema II.3.3 -</b>	Reacção de formaldeído com cetenos monosubstituídos.	125
<b>Esquema II.3.4 -</b>	Reacção de síntese com catalisador derivado de boro.	125
<b>Esquema II.4.1 -</b>	Introdução de um grupo em 1-óxido-1,3-ditiano.	127
<b>Esquema II.4.2 -</b>	Formação de um grupo carbonilo a partir de um ditiano.	127
<b>Esquema II.4.3 -</b>	1-Óxido de 2-acil-1,3-ditiano ( <b>85</b> ) como elemento de estereocontrolo.	128
<b>Esquema II.4.4 -</b>	Reacção da oxidação de 5- <i>t</i> -butilo-1,3-ditiano com periodato.	128
<b>Esquema II.4.5 -</b>	Oxidação do primeiro enxofre pela via iónica.	132
<b>Esquema II.4.6 -</b>	Oxidação do segundo enxofre pela via iónica.	132
<b>Esquema II.4.7 -</b>	Oxidação do segundo enxofre pela via do mecanismo síncrono.	133
<b>Esquema II.4.8 -</b>	Mecanismo da deslocalização da ligação do protão da posição 2.	134
<b>Esquema II.4.9 -</b>	Mecanismo de oxidação de 1,3-ditianos com perácido.	135

## Índice de Tabelas

		Página
<b>Tabela I.1.1 -</b>	Alguns programas de modelação mais utilizados.	4
<b>Tabela I.1.2 -</b>	Resumo dos vários métodos de cálculo.	8
<b>Tabela I.4.1 -</b>	Valores médios entre diferença dos calores de formação experimentais e os calculados para os vários métodos.	24
<b>Tabela I.4.2 -</b>	Exemplos de alguns trabalhos onde se fazem comparações entre os métodos PM3, AM1 e MNDO.	30
<b>Tabela I.5.1 -</b>	Exemplos de trabalhos pioneiros na determinação de estados de transição.	45
<b>Tabela I.5.2 -</b>	Algumas reacções de hidroboração.	47
<b>Tabela I.5.3 -</b>	Reacção exemplificativa de cicloadições de óxidos de nitrilo.	48
<b>Tabela I.5.4 -</b>	Algumas reacções de Diels-Alder.	50
<b>Tabela I.5.5 -</b>	Modelação de estados de transição dos rearranjos de Cope e de Claisen.	52
<b>Tabela I.5.6 -</b>	Reacção exemplificativa de transferências de hidrogénio.	53
<b>Tabela I.5.7 -</b>	Exemplo de cálculo com reacções de lactonização.	54
<b>Tabela I.5.8 -</b>	Algumas reacções de adição nucleófila a carbonilos.	56
<b>Tabela I.5.9 -</b>	Algumas reacções de adição radicalar a alcenos.	57
<b>Tabela I.5.10 -</b>	Exemplo de cálculos com reacções de aldol de enolatos de boro.	58
<b>Tabela I.5.11 -</b>	Modelação de estados de transição de diversas reacções.	59
<b>Tabela II.1.1 -</b>	Calores de formação (fase gasosa) das espécies principais envolvidas na conversão da <i>N</i> -aril- <i>O</i> -acilhidroxilamina em ácido hidroxâmico.	63
<b>Tabela II.1.2 -</b>	Calores de formação em diversos meios das espécies indicadas no esquema II.1.3.	67
<b>Tabela II.1.3 -</b>	Calores de formação em diversos meios das espécies indicadas no esquema II.1.3.	67



<b>Tabela II.1.4 -</b>	Calores de formação em diversos meios das espécies indicadas no esquema II.1.3.	69
<b>Tabela II.1.5 -</b>	Calores de formação em diversos meios das espécies indicadas no esquema II.1.3.	70
<b>Tabela II.1.6 -</b>	Calores de formação em diversos meios das espécies indicadas no esquema II.1.3.	71
<b>Tabela II.1.7 -</b>	Calores de formação em diversos meios das espécies indicadas no esquema II.1.3.	71
<b>Tabela II.1.8 -</b>	Calores de formação em diversos meios das espécies indicadas no esquema II.1.3.	72
<b>Tabela II.1.9 -</b>	Calores de formação em diversos meios das espécies indicadas no esquema II.1.3.	73
<b>Tabela II.1.10 -</b>	Calores de formação em diversos meios das espécies indicadas no esquema II.1.4.	75
<b>Tabela II.1.11 -</b>	Calores de formação em diversos meios das espécies indicadas no esquema II.1.4.	75
<b>Tabela II.1.12 -</b>	Calores de formação (fase gasosa) dos componentes da conversão do ácido hidroxâmico em O-acil-hidroxilamina em meio básico (esquema II.1.8).	81
<b>Tabela II.1.13 -</b>	Calores de formação ( $\Delta H_f$ ), diferença dos calores de formação para os ácidos hidroxâmicos ( <b>11</b> e <b>30</b> ) e frequências imaginárias dos vários estados de transição estudados.	83
<b>Tabela II.1.14 -</b>	Estudo da variação dos calores de formação do estado de transição <b>9a</b> com a constante dielétrica do meio.	85
<b>Tabela II.2.1 -</b>	Energia de activação e calor de formação (entre parêntesis) para os diferentes estados de transição neutros ( <b>48</b> e <b>49</b> ) do passo 1 (esquema II.2.2). Configuração do carbono A: <b>R</b> .	90
<b>Tabela II.2.2 -</b>	Energia de activação e calor de formação (entre parêntesis) para os diferentes estados de transição neutros ( <b>48</b> e <b>49</b> ) do passo 1 (esquema II.2.2). Configuração do carbono A: <b>S</b> .	90
<b>Tabela II.2.3 -</b>	Energia de activação e calor de formação (entre parêntesis) para os diferentes estados de transição aniónicos ( <b>50</b> e <b>51</b> ) do passo 1 (esquema II.2.2). Configuração do carbono A: <b>R</b> .	92
<b>Tabela II.2.4 -</b>	Energia de activação e calor de formação (entre parêntesis) para os diferentes estados de transição aniónicos ( <b>50</b> e <b>51</b> ) do passo 1 (esquema II.2.2). Configuração do carbono A: <b>S</b> .	92

<b>Tabela II.2.5 -</b>	Valores imaginários da frequência para os diferentes estados de transição aniônicos ( <b>50</b> e <b>51</b> ) do passo 1 (esquema II.2.2). Configuração do carbono A: <b>R</b> .	93
<b>Tabela II.2.6 -</b>	Valores imaginários da frequência para os diferentes estados de transição aniônicos ( <b>50</b> e <b>51</b> ) do passo 1 (esquema II.2.2). do carbono A: <b>S</b> .	94
<b>Tabela II.2.7 -</b>	Energia de activação e calor de formação (entre parêntesis) para os diferentes estados de transição neutros ( <b>52</b> e <b>53</b> ) do passo 1 (esquema II.2.2) com diferentes substituintes em Y. Configuração do carbono A: <b>R</b> .	95
<b>Tabela II.2.8 -</b>	Energia de activação e calor de formação (entre parêntesis) para os diferentes estados de transição neutros ( <b>52</b> e <b>53</b> ) do passo 1 (esquema II.2.2) com diferentes substituintes em Y. Configuração do carbono A: <b>S</b> .	95
<b>Tabela II.2.9 -</b>	Energia de activação e calor de formação (abaixo) para os estados de transição neutros ( <b>48</b> e <b>49</b> ) do passo 1 (esquema II.2.2) em meios de constantes dieléctricas diferentes. Configuração do carbono A: <b>R</b> .	96
<b>Tabela II.2.10 -</b>	Energia de activação e calor de formação (abaixo) para os estados de transição neutros ( <b>48</b> e <b>49</b> ) do passo 1 (esquema II.2.2) em meios de constantes dieléctricas diferentes. Configuração do carbono A: <b>S</b> .	96
<b>Tabela II.2.11 -</b>	Energia de activação e calor de formação (entre parêntesis) para os diferentes estados de transição neutros ( <b>54</b> e <b>55</b> ) do passo 2b (esquema II.2.2). Configuração do carbono A: <b>R</b> .	98
<b>Tabela II.2.12 -</b>	Energia de activação e calor de formação (entre parêntesis) para os diferentes estados de transição neutros ( <b>54</b> e <b>55</b> ) do passo 2b (esquema II.2.2). Configuração do carbono A: <b>S</b> .	99
<b>Tabela II.2.13 -</b>	Energia de activação e calor de formação (entre parêntesis) para os diferentes estados de transição aniônicos ( <b>56</b> e <b>57</b> ) do passo 2b (esquema II.2.2). Configuração do carbono A: <b>R</b> .	100
<b>Tabela II.2.14 -</b>	Energia de activação e calor de formação (entre parêntesis) para os diferentes estados de transição aniônicos ( <b>56</b> e <b>57</b> ) do passo 2b (esquema II.2.2). Configuração do carbono A: <b>S</b> .	101
<b>Tabela II.2.15 -</b>	Energia de activação e calor de formação (entre parêntesis) para os diferentes estados de transição neutros ( <b>58</b> e <b>59</b> ) do passo 2b (esquema II.2.2) com diferentes substituintes em Y. Configuração do carbono A: <b>R</b> .	102
<b>Tabela II.2.16 -</b>	Energia de activação e calor de formação (entre parêntesis) para os diferentes estados de transição neutros ( <b>58</b> e <b>59</b> ) do passo 2b (esquema II.2.2) com diferentes substituintes em Y. Configuração do carbono A: <b>S</b> .	102

<b>Tabela II.2.17 -</b>	Energia de activação e calor de formação (entre parêntesis) para os diferentes estados de transição aniónicos ( <b>60</b> e <b>61</b> ) do passo 2b (esquema II.2.2) com diferentes substituintes em Y. Configuração do carbono A: <i>R</i> .	103
<b>Tabela II.2.18 -</b>	Energia de activação e calor de formação (entre parêntesis) para os diferentes estados de transição aniónicos ( <b>60</b> e <b>61</b> ) do passo 2b (esquema II.2.2) com diferentes substituintes em Y. Configuração do carbono A: <i>S</i> .	104
<b>Tabela II.4.1 -</b>	Calores de formação e distâncias de ligações dos estados de transição obtidos.	130

## Índice de figuras

	Página
<b>Figura I.2.1 -</b> O ângulo formado entre os planos I e II constitui o ângulo diédrico. Neste exemplo os átomos A, B e C estão no plano do papel e o átomos B, C e D originam um plano (II) perpendicular ao anterior (I).	11
<b>Figura I.2.2 -</b> Mínimos locais e globais de energia.	14
<b>Figura I.4.1 -</b> Calores de formação calculados: gráfico A- MNDO; gráfico B- AM1; gráfico C- PM3 e experimentais para todos os compostos estudados na referência 57.	27
<b>Figura I.5.1 -</b> Variação da energia potencial com a distância entre duas massas numa molécula.	35
<b>Figura I.5.2 -</b> Variação da energia com a coordenada da reacção.	36
<b>Figura I.5.3 -</b> Gráfico representativo da "sela de cavalo" e o ponto correspondente ao estado de transição.	37
<b>Figura I.5.4 -</b> Modelo de estado de transição rígido com as posições dos átomos fixas.	43
<b>Figura I.5.5 -</b> Composto utilizado por Shea e colaboradores nos rearranjos de Cope.	52
<b>Figura II.1.1 -</b> Nitronas <i>cis</i> e <i>trans</i> .	76
<b>Figura II.1.2 -</b> Gráfico com mínimos de energia do ácido hidroxâmico ionizado.	81
<b>Figura II.1.3 -</b> Aniões da <i>O</i> -acetil-hidroxilamina <i>N</i> -aril-substituída <b>30c</b> e do correspondente hidroxamato <b>33c</b> .	82
<b>Figura II.2.1 -</b> Hidroxamato de sódio e aduto de Michael.	87
<b>Figura II.2.2 -</b> Isomerização do hidroxamato <i>via</i> oxaziridina assimétrica.	88
<b>Figura II.2.3 -</b> Estados de transição <b>48</b> e <b>49</b> .	89
<b>Figura II.2.4 -</b> Estados de transição <b>50</b> e <b>51</b> .	91
<b>Figura II.2.5 -</b> Estados de transição <b>52</b> e <b>53</b> .	95
<b>Figura II.2.6 -</b> Estados de transição <b>54</b> e <b>55</b> .	97
<b>Figura II.2.7 -</b> Estados de transição <b>56</b> e <b>57</b> .	100

<b>Figura II.2.8 -</b>	Estados de transição <b>58</b> e <b>59</b> .	102
<b>Figura II.2.9 -</b>	Estados de transição <b>60</b> e <b>61</b> .	103
<b>Figura II.2.10 -</b>	Estado de transição neutro do passo 1 ( <b>48</b> ). Tabela II.2.1, carbono A: <i>R</i> , entrada 3.	104
<b>Figura II.2.11 -</b>	Estado de transição aniônico do passo 1 ( <b>51</b> ). Tabela II.2.3, carbono A: <i>R</i> , entrada 3.	105
<b>Figura II.2.12 -</b>	Estado de transição aniônico do passo 1 ( <b>50</b> ). Tabela II.2.3, carbono A: <i>R</i> , entrada 5.	105
<b>Figura II.2.13 -</b>	Estado de transição neutro do passo 2b ( <b>54</b> ). Tabela II.2.11, carbono A: <i>R</i> , entrada 3.	107
<b>Figura II.2.14 -</b>	Estado de transição aniônico do passo 2b ( <b>56</b> ). Tabela II.2.13, carbono A: <i>R</i> , entrada 3.	107
<b>Figura II.2.15 -</b>	Estado de transição neutro do passo 2b ( <b>54</b> ). Tabela II.2.12, carbono A: <i>S</i> , entrada 3.	108
<b>Figura II.2.16 -</b>	Estado de transição neutro do passo 2b ( <b>54</b> ). Tabela II.2.11, carbono A: <i>R</i> , entrada 5.	108
<b>Figura II.2.17 -</b>	Estado de transição aniônico do passo 2b ( <b>56</b> ). Tabela II.2.14, carbono A: <i>S</i> , entrada 5.	108
<b>Figura II.2.18 -</b>	Estado de transição aniônico do passo 2b ( <b>56</b> ). Tabela II.2.14, carbono A: <i>S</i> , entrada 3.	109
<b>Figura II.2.19 -</b>	Estado de transição neutro do passo 1 ( <b>49</b> ). Tabela II.2.1, carbono A: <i>R</i> , entrada 3.	110
<b>Figura II.2.20 -</b>	Estado de transição aniônico do passo 1 ( <b>50</b> ). Tabela II.2.3, carbono A: <i>R</i> , entrada 3.	110
<b>Figura II.2.21 -</b>	Estado de transição com efeito de substituinte no alceno.	113
<b>Figura II.2.22 -</b>	Estado de transição aniônico do passo 1 ( <b>60</b> ). Tabela II.2.17, carbono A: <i>R</i> , entrada 2.	114
<b>Figura II.2.23 -</b>	Estado de transição aniônico do passo 1 ( <b>61</b> ). Tabela II.2.17, carbono A: <i>R</i> , entrada 2.	115
<b>Figura II.3.1 -</b>	Estado de transição “ <i>anti-endo</i> ”, sem substituintes e com o catalisador mais simples (BH <sub>3</sub> ).	119
<b>Figura II.3.2 -</b>	Estado de transição <i>anti-endo</i> , com o dienófilo substituído e com o catalisador formado pelo anel do complexo de boro.	119

<b>Figura II.3.3 -</b>	Estado de transição <i>anti-endo</i> , com o dienófilo monosubstituído, com grupo hidroxilo no dieno e com o catalisador formado pelo anel do complexo de boro com substituintes de cloro na posição dos fenilos.	119
<b>Figura II.3.4 -</b>	Estado de transição <i>anti-endo</i> , com o dienófilo substituído, com átomos de cloro e o grupo hidroxilo como substituintes do dieno, e a presença de um catalisador de boro cíclico.	120
<b>Figura II.3.5 -</b>	Estado de transição <i>anti-endo</i> , diferindo do da figura anterior apenas na adição de um substituinte hidroxilo ao dieno.	120
<b>Figura II.3.6 -</b>	Estado de transição " <i>anti-exo</i> ", sem substituintes e com o catalisador mais simples (BH <sub>3</sub> ), em que o dieno e o dienófilo estão no mesmo plano.	121
<b>Figura II.3.7 -</b>	Estado de transição " <i>anti-exo</i> ", sem substituintes e com o catalisador no estado mais simples (BH <sub>3</sub> ), em que a ligação C-O ainda não está em formação.	121
<b>Figura II.3.8 -</b>	Estado de transição " <i>anti-exo</i> " simples, com substituintes OH no dieno.	122
<b>Figura II.3.9 -</b>	Estado de transição " <i>anti-endo</i> " simples, com substituintes OH no dieno.	122
<b>Figura II.3.10 -</b>	Estado de transição <i>anti-exo</i> com adição do grupo éster metílico e substituintes OH no dieno.	123
<b>Figura II.3.11 -</b>	Estado de transição <i>anti-endo</i> com adição do grupo éster metílico e substituintes OH no dieno.	123
<b>Figura II.3.12 -</b>	Estado de transição <i>anti-exo</i> com adição do grupo éster metílico, grupo do boro e substituintes OH no dieno.	123
<b>Figura II.3.13 -</b>	Estado de transição <i>anti-endo</i> com adição do grupo éster metílico, grupo do boro e substituintes OH no dieno.	124
<b>Figura II.3.14 -</b>	Estado de transição do estudo de Nevalainem.	126
<b>Figura II.4.1 -</b>	Estrutura do 1,3-ditiano.	126
<b>Figura II.4.2 -</b>	Periodato 1,3-ditiano.	131
<b>Figura II.4.3 -</b>	Periodato 1,3-ditiano monossulfóxido.	131
<b>Figura II.4.4 -</b>	Perácido 1,3-ditiano monossulfóxido.	131
<b>Figura II.4.5 -</b>	Perácido 1,3-ditiano.	131
<b>Figura II.4.6 -</b>	Periodato 1,4-ditiano.	131

<b>Figura II.4.7 -</b>	Periodato 1,4-ditiano monossulfóxido.	131
<b>Figura II.4.8 -</b>	Representação da densidade electrónica colorida pela orbital HOMO do 1,3-ditiano ( <b>79</b> ).	135
<b>Figura II.4.9 -</b>	Representação da densidade electrónica colorida pela orbital HOMO do 1,3-ditiano monossulfóxido ( <b>80</b> ).	136
<b>Figura II.4.10 -</b>	Distribuição do potencial electrostático na superfície de densidade electrónica do ditiano ( <b>79</b> ).	137
<b>Figura II.4.11 -</b>	Distribuição do potencial electrostático na superfície de densidade electrónica do ditiano com um enxofre oxidado ( <b>80</b> ).	137
<b>Figura II.4.12 -</b>	Potencial electrostático de 1,3-ditiano na superfície de densidade electrónica ( <b>79</b> ).	138
<b>Figura II.4.13 -</b>	Densidade total de 1,3-ditiano mapeada pela orbital HOMO ( <b>79</b> ).	138
<b>Figura II.4.14 -</b>	Densidade da HOMO de 1,3-ditiano ( <b>79</b> ).	139
<b>Figura II.4.15 -</b>	Potencial electrostático de 1,3-ditiano monossulfóxido na superfície de densidade electrónica ( <b>80</b> ).	139
<b>Figura II.4.16 -</b>	Densidade total de 1,3-ditiano monossulfóxido mapeada pela orbital HOMO ( <b>80</b> ).	140
<b>Figura II.4.17 -</b>	Densidade da orbital HOMO de 1,3-ditiano monossulfóxido ( <b>80</b> ).	140
<b>Figura IV.2.1 -</b>	Centro activo dos estados de transição.	149
<b>Figura IV.3.1 -</b>	Estado de transição " <i>anti-endo</i> ", sem substituintes e com o catalisador no estado mais simples (BH <sub>3</sub> ).	150
<b>Figura IV.3.2 -</b>	Estado de transição do aldeído com o catalisador de boro.	150
<b>Figura IV.3.3 -</b>	Gráfico inicial obtido da variação do calor de formação da espécie <b>65</b> com a distância entre o boro e o oxigénio.	151
<b>Figura IV.3.4 -</b>	Gráfico idêntico ao anterior mas apenas com intervalo de distâncias entre 1,6 a 1,8 Å e onde se pode observar um pequeno dorso.	151
<b>Figura IV.3.5 -</b>	Estado de transição " <i>anti-endo</i> ", sem substituintes e com o catalisador no estado mais simples (BH <sub>3</sub> ).	152
<b>Figura IV.3.6 -</b>	Gráfico tridimensional referente à variação do calor de formação em função das distâncias das ligações C-O e C-C.	152

<b>Figura IV.3.7 -</b>	Estado de transição <i>anti-endo</i> , com o dienófilo substituído e com o catalisador formado pelo anel do complexo de boro.	153
<b>Figura IV.3.8 -</b>	Estado de transição <i>anti-endo</i> , com o dienófilo substituído, com grupo hidroxilo no dieno e com o catalisador formado pelo anel do complexo de boro com substituintes de cloro na posição dos fenilos.	153
<b>Figura IV.3.9 -</b>	Estado de transição <i>anti-endo</i> , com o dienófilo substituído, com átomos de cloro como substituintes do dieno.	153
<b>Figura IV.3.10 -</b>	Estado de transição <i>anti-endo</i> , diferindo do da figura anterior apenas na adição de um substituinte hidroxilo ao dieno.	154
<b>Figura IV.3.11 -</b>	Estado de transição " <i>anti-exo</i> ", sem substituintes e com o catalisador no estado mais simples (BH <sub>3</sub> ), em que o dieno e o dienófilo estão no mesmo plano.	155
<b>Figura IV.3.12 -</b>	Estado de transição " <i>anti-exo</i> ", sem substituintes e com o catalisador no estado mais simples (BH <sub>3</sub> ), em que a ligação C-O ainda não está em formação.	155
<b>Figura IV.3.13 -</b>	Estado de transição " <i>anti-exo</i> " simples, com substituintes OH no dieno.	156
<b>Figura IV.3.14 -</b>	Estado de transição " <i>anti-endo</i> " simples, com substituintes OH no dieno.	157
<b>Figura IV.4.1 -</b>	Estado de transição mais simples da oxidação de enxofres.	157
<b>Figura IV.4.2 -</b>	Estruturas de 1,3-ditiano ( <b>79</b> ) e 1-óxido de 1,3-ditiano ( <b>80</b> ).	158



## I - Introdução

### I.1 - Métodos computacionais aplicados na modelação de espécies químicas.

#### I.1.1 - Aspectos gerais

A química computacional é uma área de pesquisa que se estende para além das tradicionais fronteiras que separam a química da física, biologia, matemática e ciências informáticas. Permite a exploração de espécies químicas, através da utilização de um computador quando, por exemplo, a investigação laboratorial se torna inapropriada, impraticável ou mesmo impossível. Dentro da química computacional pode-se salientar os seguintes tópicos: modelação molecular, métodos computacionais, desenho molecular auxiliado por computador, bases de dados de química e estratégia de síntese orgânica.

A modelação molecular computacional é uma área recente da química que teve uma evolução exponencial nos últimos anos. De um modo geral pode-se considerar como uma tentativa, recorrendo a cálculos computacionais, de compreender ou prever certos comportamentos de espécies químicas.

A esta grande evolução está estritamente ligada a evolução do *software* e do *hardware*. Com a optimização dos programas, aliada a uma cada vez maior rapidez e capacidade dos computadores, a modelação tornou-se não só mais rápida mas também mais precisa, abrangendo um número maior de espécies e de propriedades calculadas. A modelação de espécies químicas tornou-se assim mais uma poderosa ferramenta ao dispor do químico para a resolução de problemas de índole variada.

Um programa de modelação química é, de um modo geral, composto essencialmente pelas seguintes partes:

Edição de dados - Onde se elabora a estrutura da espécie química em estudo. Dependendo do programa, pode ser uma simples representação estrutural da espécie ou um simples ficheiro de texto com as coordenadas espaciais dos átomos.

Cálculo - Após a selecção de determinadas opções, o cálculo é efectuado. O tipo de cálculo pode variar tendo em conta um compromisso entre os objectivos previstos e o tempo de cálculo disponível:

- *ab initio*, cálculo de mecânica quântica, puramente teórico, baseando-se em aproximações na resolução da equação de onda de Schrödinger. Os resultados são muito precisos, mas o tempo de cálculo torna-o ainda inviável para espécies de grandes dimensões, apesar da rapidez dos computadores actuais;

- semi-empírico, cálculo de mecânica quântica que, no entanto, também recorre a resultados experimentais tratados matematicamente, para fazer simplificações da equação de Schrödinger e controlar os valores obtidos, diminuindo também o tempo de cálculo;

- mecânica molecular, cálculo que recorre a resultados experimentais (distâncias das ligações entre os átomos, ângulos diédricos, etc.) ou resultados derivados de cálculos *ab initio*. Considera uma molécula apenas como um conjunto de esferas e forças que interagem umas com as outras e que podem ser descritas por funções de energia potencial. São então aplicadas as leis da física tradicional aos núcleos, sem haver preocupação com os electrões. De um modo geral, é um método bastante útil quando se trata de moléculas de elevado peso molecular como, por exemplo, as moléculas presentes em sistemas biológicos.

Tratamento e visualização dos resultados - Os resultados do cálculo são tratados e seleccionados de acordo com o objectivo do estudo, sendo depois visualizados de dois modos possíveis, de acordo com os programas em utilização: resultados numéricos e/ou representações tridimensionais ou gráficas.

### **I.1.2 - Programas de modelação molecular**

A quase totalidade dos programas utilizados pelos químicos em modelação molecular, eram, até há poucos anos, escritos em linguagem FORTRAN. Com o incremento das capacidades gráficas dos computadores, acompanhado também, da necessidade dos

investigadores poderem "observar" os resultados de um modo mais expedito e interactivo, os programas começaram a ser escritos em linguagem C. Esta mudança é devida à maior capacidade gráfica desta linguagem de programação. A evolução da capacidade gráfica dos programas teve, e está a ter, um impacto importante na crescente utilização da química computacional, como mais uma ferramenta ao dispor do químico, tornando os resultados mais facilmente compreensíveis e podendo ser também mais facilmente comparados com os valores experimentais.<sup>1</sup> Esta evolução das capacidades gráficas foi também sentida de uma forma importante na introdução dos dados, pois, ao utilizar uma interface mais simples e intuitiva, permitiu também uma maior aceitação e consequente utilização por parte dos químicos. Por exemplo, ainda há poucos anos, para fornecer uma estrutura molecular a um programa de cálculo era necessário escrever um ficheiro de texto correspondente às coordenadas dos átomos, às distâncias entre eles, aos ângulos das ligações, aos ângulos diédricos, etc.. Hoje em dia basta desenhar a molécula a duas dimensões, como se estivéssemos a desenhar numa simples folha de papel, mesmo que se queira obter uma estrutura tridimensional.

Em termos gráficos os programas evoluíram de modo que o químico ao trabalhar na interface gráfica sente-se, por vezes, como se estivesse a mexer nos seus modelos moleculares, mas com potencialidades e resultados muito mais eficazes.

O aumento da simplicidade da interface dos programas está também associado a uma maior complexidade do programa, o que não se tornou impeditivo dado o progresso dos próprios computadores. Nos nossos dias, quando se quer escrever um programa novo não se começa normalmente numa folha em branco, mas vai-se geralmente otimizar algumas partes de outros programas ou reescrevê-las, acrescentando e melhorando as funcionalidades e aumentando também o número de opções ao dispor do utilizador.

Na tabela seguinte podem-se observar alguns programas de modelação e as suas aplicações, segundo C. Jaime<sup>2</sup> e N. Cohen.<sup>3</sup>

**Tabela I.1.1** - Alguns programas de modelação mais utilizados.

Programa	Referência	Utilização
Amber	4	M, MM, DM, EL
Biograf	5	G, MP, M, AC, MM, DM, MO
Chem-x	6	G, MP, M, AC, MM, EST, MO
Concord	7	MP
Disgeo	8	DG
Disman	9	DG
DTMN	10	G, MP, M, MM
HyperChem	11	G, MP, M, MM
Frodo	12	G, M
Grid	13, 14	EI
Gromos	15, 16	M, EL, MM, DM,
Insight/Discover/Delphi	17	G, MP, M, AC, MM, DM, MO
Macromodel	18, 19, 20	G, MP, M, AC, MM, DM, MO
PCModel	21	G, MP, M, MM
Quanta/Charmm	22, 23	G, MP, M, AC, MM, EST, MO, DM, EL, EI
Sybyl/Alchemy/Nitro	24	G, MP, M, AC, MM, DM, MO, EST

- AB - Cálculos *ab initio*.  
AC - Ferramentas de análise conformacional.  
DF - Cálculos de densidade funcional.  
DG - Distâncias geométricas.  
DM - Dinâmica molecular.

EI -	Energias de interação.
EL -	Métodos perturbacionais de energia livre.
EST -	Ferramentas de estatística.
G -	Desenho e manipulação gráfica.
M -	Desenho de estruturas macromoleculares.
MM -	Mecânica molecular.
MO -	Métodos orbitais de QCPE (Quantum Chemical Program Exchange). Aplicações desenvolvidas por um grupo da Universidade de Indiana (EUA) de grande contribuição para a química computacional.
MP -	Desenho de estruturas moleculares pequenas.
SE -	Cálculos semi-empíricos.

Existem ainda outros programas como o CAChe<sup>25</sup> (G, EL, M, MM, SE, EI, MO, MP, AC, DM e DG), um programa com uma interface gráfica muito "amigável" e com boas potencialidades de cálculo, tendo no entanto, um manuseamento relativamente simples. Existe ainda o Chem3D<sup>26</sup> (G, M, MM, SE, MP, e DG) que embora tendo menos potencialidades que o anterior é relativamente barato e útil em desenho gráfico, minimização por mecânica molecular e, mais recentemente, cálculos semi-empíricos. Um programa de modelação molecular muito utilizado para cálculos *ab initio*, é o Gaussian XY<sup>27</sup> (AB, DG, DF e MO), em que XY é a versão correspondente ao ano. Este programa tem a possibilidade de recorrer a vários níveis de cálculo *ab initio*. Surgiu inicialmente para uso em química orgânica, mas rapidamente o seu âmbito foi alargado, embora condicionado a sistemas moleculares pequenos.<sup>28</sup> Recentemente surgiu um programa, Spartan<sup>29</sup> (AB, MM, SE, AB, AC, SE, G, DG e MO), que se caracteriza por ser bastante completo, pois, permite variados tipos de cálculos desde mecânica molecular a cálculos *ab initio*.

Existe ainda na página da Internet do Departamento de Química da Universidade de Sheffield (Inglaterra) uma lista de programas de química computacional com ligações às respectivas páginas:

<http://www.shef.ac.uk/~chem/chemdex/computational.html#Software>

### I.1.3 - Bases de dados

Com a possibilidade de se estudarem moléculas cada vez maiores e com o aumento da quantidade de moléculas, já com as propriedades bem estudadas e definidas (isto é, com as suas propriedades catalogadas em bases de dados), surgiu a necessidade de tornar essa informação mais acessível e de uma forma mais organizada. Evita-se assim a repetição dos mesmos cálculos e o aumento de tempo de cálculo na construção de moléculas complicadas, permitindo que determinadas estruturas funcionem como ponto de partida para outras ainda mais complexas. Surgiram, deste modo, as bases de dados, sendo a mais conhecida a "Cambridge Structural Database" - CSDB, do *Cambridge Crystallographic Data Bank*, que contém os dados de Raio X e difracção de neutrões de mais de 70000 moléculas pequenas e polímeros. Uma outra base de dados é a "Protein Data Bank" do *Brookhaven National Laboratory*, contendo informação acerca de estruturas macromoleculares. Este arquivo contém essencialmente o nome da macromolécula, referências bibliográficas, sequência, estrutura secundária, grupos envolvidos no centro activo (quando se trate de um enzima) e estrutura cartesiana das posições dos átomos.<sup>30</sup>

### I.1.4 - Áreas de aplicação

A obtenção das estruturas tridimensionais das moléculas é de primordial importância para o estudo da sua funcionalidade, capacidade de interacção e compreensão de certas propriedades químicas e físicas. Permite ainda, em certos casos, uma previsão da reactividade da espécie em estudo e tem aplicação em campos tão diversos como a biologia molecular, a química orgânica, a química inorgânica, as ciências dos materiais ou a microelectrónica, só para mencionar alguns.

O número de programas usados em química computacional cresce continuamente, correspondendo também a um incremento das áreas de aplicação.

#### Cálculos de moléculas mais simples:

Podem fornecer informação acerca da geometria mais estável, dos comprimentos de ligação, dos ângulos, das barreiras de energia de rotação e das conformações da molécula.

Pode-se ainda obter resultados das frequências vibracionais, distribuição electrónica, potenciais de ionização, afinidades electrónicas, momentos dipolares, constantes de acoplamento e diversas informações e propriedades das diferentes orbitais, variando conforme o programa utilizado. De uma forma geral, estas quantidades podem ser razoavelmente quantificadas em moléculas de tamanho médio. Certos cálculos podem também ser feitos em moléculas electronicamente excitadas ou em estados de transição.<sup>1</sup>

#### Conjuntos de moléculas:

Pode-se calcular propriedades termodinâmicas de conjuntos de moléculas como moléculas solvatadas, zeólitos ou polímeros. Pode-se estudar entalpias e energias livres, capacidades caloríficas e constantes de equilíbrio químico. Torna-se também possível avaliar a interacção de moléculas pequenas e macromoléculas, coeficientes de partição em diferentes solventes e constantes de ionização.<sup>1</sup>

#### Reacções:

A previsão de constantes de velocidade das reacções é ainda um estudo difícil em química computacional, mas podemos obter um valor relativo dessas constantes. Pode-se ainda determinar os estados de transição de um mecanismo de reacção hipotético e prever qual o mais favorável, ou ainda, estudar o efeito da variação do solvente numa reacção, tanto a nível mecanístico como na variação de certas propriedades (por exemplo o momento dipolar, a entropia ou o calor de formação das espécies intervenientes).<sup>1</sup>

#### **I.1.5 - Escolha dos métodos de cálculo**

Nem todos os tipos de cálculo são possíveis de efectuar em todos os métodos, nem um só método pode ser tido como o melhor para todos os objectivos. Em cada aplicação um determinado método vai ter vantagens e desvantagens. A escolha do melhor método vai depender de diversos factores, incluindo a natureza da molécula, o tipo de informação pretendido, a disponibilidade de parâmetros experimentais que certos métodos requerem, assim como questões mais práticas como o tipo de computadores disponíveis e o tempo de cálculo considerado razoável.

**Tabela I.1.2** - Resumo dos vários métodos de cálculo.<sup>31,32</sup>

<b>Método</b>	<b>Vantagens</b>	<b>Desvantagens</b>	<b>Melhor para...</b>
<b>Mecânica molecular</b> - Usa a física clássica. - Recorre a campos de força que contêm parâmetros empíricos, experimentais ou derivados de cálculos <i>ab initio</i> .	- É menos intensivo em termos computacionais e útil quando as capacidades informáticas são limitadas. - Também pode ser aplicado em moléculas biológicas maiores.	- Um dado campo de força é só aplicável a uma classe limitada de moléculas. - Não calcula propriedades electrónicas. - Requer dados experimentais ou <i>ab initio</i> para a parametrização.	- Grandes sistemas moleculares. - Sistemas ou processos em que não há quebra ou formação de ligações. - Optimização de geometrias. - Estudo de equilíbrios conformacionais.
<b>Semi-empírico</b> - Usa física quântica. - Utiliza alguns parâmetros empíricos derivados de dados experimentais e outros <i>ab initio</i> . - Usa em grande medida aproximações.	- Necessita de menos tempo de cálculo que o método <i>ab initio</i> . - Capaz de calcular estados de transição e estados excitados.	- Necessita de dados experimentais ou <i>ab initio</i> para os parâmetros.	- Sistemas de tamanho médio (poucas centenas de átomos). - Sistemas que envolvem transições electrónicas. - Optimização de geometrias moleculares (incluindo compostos organometálicos e inorgânicos).
<b><i>Ab initio</i></b> - Usa física quântica. - Matematicamente rigoroso, não usa parâmetros experimentais.	- Útil para uma gama larga de sistemas. - Não depende de dados experimentais. - Capaz de calcular estados de transição e estados excitados.	- Pesado em termos computacionais. - Impraticável para a maioria dos sistemas reais. - O tempo de cálculo varia com a 4ª potência do número de funções base.	- Sistemas pequenos (dezenas de átomos). - Sistemas que envolvem transições electrónicas. - Moléculas ou sistemas sem dados experimentais disponíveis. - Sistemas que requerem muito rigor.
<b>Densidade funcional</b> - Usa física quântica.	- Pode ser aplicado a uma gama mais vasta de compostos. - Tem muitas potencialidades mas ainda pouco exploradas. - Pode ser combinado com outros tipos de cálculo (ex: mecânica molecular e semi-empíricos) para um cálculo mais eficiente.	- Muito recente e pouco experimentado. - Pesado em termos computacionais. - Melhor que <i>ab initio</i> para moléculas pesadas.	- Bons resultados com moléculas orgânicas grandes, tanto no cálculo de estruturas e conformações, como no estudos das estabilidade cinéticas e termo-dinâmicas. - Fiável no cálculo de estruturas e propriedades de compostos organometálicos e inorgânicos.

Nos capítulos seguintes descrevem-se melhor cada um dos métodos computacionais usados pelos diversos programas.



## I.2 - Mecânica molecular

### I.2.1 - Aspectos gerais

A mecânica molecular descreve a energia de uma espécie química em termos de um conjunto de funções de energia potencial. As funções de energia potencial e os parâmetros usados na avaliação chamam-se campos de forças. Os métodos de mecânica molecular são baseados nos seguintes pressupostos:<sup>31</sup>

- Núcleos e electrões são unificados, sendo assim tratados como se fossem uma partícula atómica.
- Estas partículas são tratadas como esferas.
- As ligações entre as partículas são vistas como osciladores harmónicos.
- As interacções entre partículas não ligadas são tratadas usando derivadas de funções de potencial da mecânica clássica.
- São utilizadas funções de potencial para descrever as diferentes interacções: estiramento das ligações, variação dos ângulos das ligações, energias de torsão (rotação de ligações), e interacções entre átomos não ligados.
- As funções de energia potencial dependem de parâmetros empíricos que descrevem as interacções entre conjuntos de átomos.
- O somatório das interacções determinam a distribuição espacial dos átomos.
- As energias resultantes de cálculos de mecânica molecular não têm significado como energias absolutas. Apenas podem ser usadas na comparação de energias estereais relativas entre duas ou mais conformações da mesma molécula.

Neste método de cálculo, por vezes existem dificuldades no cálculo de moléculas aromáticas (benzeno e derivados) e alguns compostos cíclicos (lactonas e lactamas).<sup>2</sup> Estas dificuldades derivam do facto de a mecânica molecular não trabalhar com ligações entre os átomos nem com electrões, mas apenas com posições relativas dos átomos, forças de ligação, ângulos das ligações, etc.. Deste modo quando se estuda uma molécula aromática, embora não haja problemas com as ligações duplas individualizadas, por estarem parametrizadas, quando se consideram as duplas deslocalizadas, devido a este tipo de cálculo não funcionar

com electrões, pode dar origem a erros. Os programas mais modernos recorrem a um cálculo prévio da distribuição electrónica determinando a ordem de ligação (utilizando o método de Huckel), sendo depois os parâmetros corrigidos em função da ordem de ligação obtida.

Os cálculos de mecânica molecular foram introduzidos, no início, como um processo de análise conformacional quantitativa. Este método está restrito à computação de geometrias moleculares, entalpias, propriedades vibracionais e entropia, para as moléculas em que o efeito electrónico das ligações  $\pi$ , que está fora do limite de acção do campo de força de valência, não tenha, um efeito significativo na conformação. Se isto não se verificar temos de recorrer a cálculos de mecânica quântica.<sup>33</sup>

Os programas de mecânica molecular continuam a ser muito utilizados pelos químicos (ver por exemplo o artigo de revisão<sup>34</sup> de 1993: "Mecânica molecular em síntese orgânica") e bioquímicos, pois são familiares aos investigadores, envolvem um conceito simples (devido à simplicidade relativa do programa e dos parâmetros envolvidos serem simples), têm um tempo de cálculo curto e, se adequadamente parametrizados, os resultados serem, quando aplicados correctamente, bastante aceitáveis.<sup>2</sup> No entanto, devemos ter em conta os objectivos do estudo que estiver a decorrer pois, se por exemplo, as interacções ou influências das orbitais forem importantes, os resultados podem deixar de ser aceitáveis.

As energias envolvidas neste método de cálculo podem dividir-se em dois grandes grupos: a dos átomos ligados e a dos não ligados.<sup>2</sup> Vejamos então uma breve descrição destes dois tipos de situações:

### **I.2.2 - Energia de átomos ligados<sup>2</sup>**

Energias de deformação do esqueleto molecular. Podemos descrevê-las, como na análise vibracional, através dos termos relativos a estiramentos ( $l$ ) e deformações dos ângulos de ligação ( $\theta$ ). Estas deformações são geralmente pequenas, com um valor médio de 0,05 Å ou alguns graus. As funções de potencial são as seguintes:

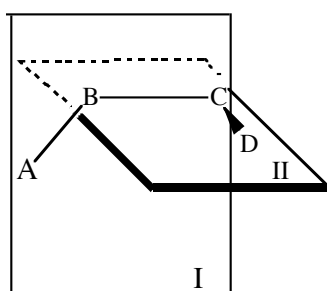
$$E_l = 1/2K_l(l-l_0)^2 \quad \text{e} \quad E_\theta = 1/2K_\theta(\theta-\theta_0)^2 \quad \text{Eq. I.2.1}$$

sendo  $K_l$  e  $K_\theta$  constantes referentes, respectivamente à distensão,  $l$ , e aos ângulos de ligação,  $\theta$ .

Estas equações usam-se na maioria dos campos de forças, não sendo válidas se as deformações forem muito grandes. No entanto, se isto acontecer, podemos adicionar um termo cúbico à equação, aumentando assim a margem de utilização.

Deformação de ângulos diédricos impróprios: Resulta da deformação de ângulos formados por três átomos ligados unidos a um mesmo átomo. De uma maneira geral refere-se à deformação sofrida pelos átomos com hibridização  $sp^2$ . As funções de potencial usadas são do tipo das anteriores (Eq. I.2.1).

Energia de torsão: A energia de torsão está associada à variação de um ângulo diédrico ABCD (rotação da ligação B-C).



**Figura I.2.1** - O ângulo formado entre os planos I e II constitui o ângulo diédrico. Neste exemplo os átomos A, B e C estão no plano do papel e o átomos B, C e D originam um plano (II) perpendicular ao anterior (I).

### I.2.3 - Energia de interacção de átomos não ligados<sup>2</sup>

Interacção de van der Waals: corresponde à energia que se gera quando dois átomos não ligados se encontram a uma determinada distância. A expressão matemática que representa a energia de van der Waals é composta de duas partes, uma referente à atracção e outra referente à repulsão.

Interacção electrostática: Tendo em conta a aproximação de monopolo, a molécula descreve-se como um conjunto de cargas pontuais centradas nos átomos. A energia electrostática será deste modo expressa pela lei de Coulomb:

$$E_q = \sum \left( \frac{1}{4\pi\epsilon} \cdot \frac{q_i \cdot q_j}{r_{ij}} \right) \quad \text{Eq. I.2.2}$$

em que  $i$  e  $j$  representam dois átomos em estudo e  $E_q$  é a energia relacionada com as cargas pontuais, que são, neste caso,  $q_j$  e  $q_i$  e que estão separadas pela distância  $r_{ij}$ . O símbolo  $\epsilon$  representa a permissividade microscópica.

Energia de ligações de hidrogénio: Este tipo de ligação tem uma importância energética intermédia de 8-20 kJ/mol. O modelo puramente electrostático (que é calculado a partir da lei de Coulomb) não é suficiente para reproduzir esta estabilização, sendo necessárias outras funções de potencial especiais para obtermos um tratamento correcto (do tipo  $E=A/r^{12}-B/r^{10}$  e  $E=A'/r^{12}-B'/r^6$ , em que as constantes  $A$  e  $B$  dependem dos átomos utilizados, neste caso hidrogénio).

#### I.2.4 - Parametrização dos campos de força

Campos de força são um conjunto de funções e constantes que permitem a computação da energia potencial como uma função da geometria molecular. Se tivermos em conta os diferentes átomos possíveis (cerca de 30, para cobrir uma gama razoável de moléculas orgânicas) que podem entrar num cálculo de mecânica molecular, as ligações entre os átomos e o tipo dessas ligações, ângulos, etc., o número de valores que podem entrar nas equações torna-se enorme. Um dos campos de forças mais usado é o de Allinger MM2.<sup>33, 35</sup>

Para reduzir o tempo de cálculo simplifica-se o campo de forças de várias maneiras, como, por exemplo, considerando as distâncias das ligações fixas. Para moléculas maiores, como os polipéptidos e polinucleótidos, por vezes consideram-se também os ângulos fixos. Também se usam métodos de interpolação para simplificar os cálculos, como por exemplo considerando que certos valores que entram no cálculo para o ângulo  $C_{sp^3}-C_{sp^3}-H$  são iguais aos do ângulo  $R_1-C_{sp^3}-R_2$ .<sup>33</sup>

### Parametrização de referência

Os parâmetros usados são valores de resultados experimentais ou valores obtidos da mecânica quântica. Estes parâmetros são ajustados de maneira a reproduzir o máximo de propriedades experimentais das moléculas modelo. Apenas se deveriam aplicar em moléculas similares, mas também se fazem extrapolações para outras moléculas semelhantes.<sup>2</sup>

### Parametrização de substituição

Devido à limitação dos bancos de dados de moléculas modelo (usadas na parametrização), existe uma falta de valores de referência para certas moléculas ou grupos funcionais. Este problema pode ser resolvido usando os parâmetros de substituição que são valores *ad-hoc* para determinados grupos funcionais em moléculas concretas. São menos gerais que os de referência e a sua extrapolação é por isso menos eficiente.<sup>2</sup>

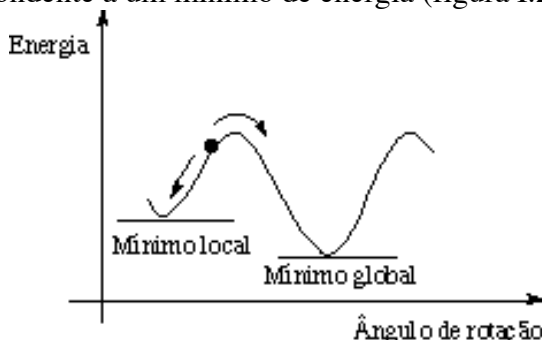
### Parâmetros gerais

São uma tentativa de tornar os programas de mecânica molecular mais abrangentes. Utilizam-se quando o programa detecta a falta dos parâmetros anteriores (de substituição e de referência). O seu uso pode conduzir a resultados pouco fiáveis, pois por vezes grupos de átomos bastante diferentes têm o mesmo conjunto de valores.<sup>2</sup>

## **I.2.5 - Minimização de energia**

### Mínimo local e mínimo global

Ao introduzirmos uma espécie para otimizar, pretende-se obter, normalmente, uma estrutura da espécie correspondente a um mínimo de energia (figura I.2.2).



**Figura I.2.2 - Mínimos locais e globais de energia.**

No entanto, não temos a certeza de que esse mínimo é o global, podendo ser local, devido à optimização se ter dado em direcção ao mínimo mais próximo. Como ao continuar em direcção a outras hipóteses de conformeros a energia vai aumentando, o programa pode apresentar esse valor como se fosse o mínimo global. O melhor método seria variar sistematicamente todas as variáveis que condicionam a estrutura molecular. Este método provocaria contudo um aumento do número de cálculos necessários: por exemplo ao variar-se os ângulos diédricos,  $n$ , o número de conformeros de uma molécula é da ordem de  $3^n$ , logo uma molécula acíclica com 6 ligações ( $sp^3-sp^3$ ) teria 729 conformeros. Se tivermos ainda em conta o número de cálculos a considerar para cobrir  $360^\circ$ , o número de conformeros crescerá exponencialmente, embora existam muitas moléculas que são praticamente equivalentes.<sup>2</sup>

### Métodos de optimização energética

Existem diversos métodos de optimização da energia de uma espécie química, mas os mais utilizados são os que usam a primeira ou a segunda derivada da função que determina a energia do sistema. Em relação aos que utilizam a primeira derivada o mais utilizado é o de descida mais rápida (*steepest descent*). Este método baseia-se na determinação da direcção oposta ao gradiente de energia (vector que mostra a variação da diferença energética). Este método permite diminuir rapidamente o valor da função, sendo excelente para optimizar moléculas com uma estrutura inicial "em bruto".

O método Newton-Raphson, talvez o mais utilizado, baseia-se na segunda derivada. Avaliam-se as derivadas da função em cada ponto e tenta-se encontrar o ponto onde a primeira derivada é nula, depois com os valores da segunda derivada pode-se convergir para um máximo ou para um mínimo.

Alguns programas utilizam a conjugação dos dois métodos, mas tornam-se muito complexos para moléculas com mais de 200 átomos.

Todos estes métodos permitem encontrar o mínimo ou máximo de energia mais próximo. O primeiro método necessita de um estudo exaustivo do espaço conformacional da molécula. No entanto existem métodos para fazer isto de uma forma automatizada. Existem

ainda outros métodos, que permitem que a energia da molécula suba um pouco para poder transpôr pequenas barreiras energéticas dos confórmeros, com o objectivo de determinar se existe um mínimo de energia ainda menor em relação ao encontrado anteriormente.<sup>2</sup>

### **I.2.6 - Principais programas utilizados em mecânica molecular**

O factor mais determinante das características de um dado programa são os campos de força que utiliza. Estes campos de força (cap. I.2.4) podem ser adquiridos comercialmente e serem utilizados na construção de um novo programa.

Principais campos de força que podem ser adquiridos comercialmente:<sup>2</sup>

- AMBER<sup>36</sup>
- CHARMM<sup>22, 23</sup>
- CVFF<sup>17</sup>
- DREIDING<sup>5</sup>
- ECEPP<sup>37, 38</sup>
- CFF93<sup>37, 38</sup>
- MM2 e MM3<sup>35, 39</sup>
- MMFF<sup>40</sup>
- MP2<sup>41</sup>

Os conjuntos de parâmetros mais utilizados<sup>30,2</sup> são os MM2<sup>35</sup> e MM3<sup>39</sup> de Allinger, baseados em estruturas de pequenas moléculas orgânicas em fase gasosa. Para descrições de proteínas e ácidos nucleicos utilizam-se os parâmetros AMBER<sup>36</sup> e CHARMM<sup>22</sup>. Para grandes moléculas biológicas em solução aquosa utiliza-se o GROMOS<sup>42</sup> e o OPLS<sup>43</sup> usa-se na descrição de propriedades de solvatação. ECEPP<sup>44,45</sup> é utilizado no estudo de proteínas. MMFF<sup>40</sup> é um método que começou a ser utilizado recentemente e que tem tido sucesso na determinação de geometrias e conformações. MP2 proporciona excelentes descrições de equilíbrios, geometrias de estados de transição e de confórmeros, e também origina bons resultados no estudo da cinética e termodinâmica de reacções.

### I.3 - Mecânica quântica

Os métodos de mecânica quântica descrevem as moléculas em termos de uma interacção explícita entre electrões e núcleos. Este método<sup>31</sup> baseia-se nos seguintes princípios:

- Os núcleos e os electrões são considerados de um modo distinto.
- As interacções electrão - electrão e electrão - núcleo estão bem definidas.
- As interacções são regidas pelas cargas do electrão e do núcleo (energia potencial) e pelo movimento dos electrões.
- As interacções anteriores determinam a distribuição espacial dos núcleos e dos electrões e a sua energia.
- Os métodos de mecânica quântica dizem respeito a aproximações na resolução da equação de onda de Schrödinger.

#### I.3.1 - Equação de Schrödinger

Em princípio<sup>2</sup> a energia de uma qualquer espécie em estudo pode avaliar-se por métodos de mecânica quântica. No entanto, como já foi referido, para espécies de maiores dimensões estes cálculos não são na prática viáveis, devido ao grande número de átomos envolvidos que tem por consequência um tempo de cálculo muito grande. A esta quantidade de átomos corresponde um muito maior número de electrões e núcleos, as partículas envolvidas num cálculo de mecânica quântica e, consequentemente, o tempo de cálculo cresce exponencialmente.

A equação de Schrödinger é o centro de toda a química quântica, podendo ser escrita de um modo aparentemente simples:

$$H \Psi = E \Psi$$

Eq. I.3.1

onde  $H$  representa um operador matemático da função de onda  $\Psi$  (hamiltoniano) e  $E$  é a energia do sistema, ou seja, a energia associada a um estado particular do electrão. Por detrás



da notação  $H$  existe um conjunto de equações diferenciais com uma função  $\Psi_n$  correspondente a cada energia  $E_n$ .<sup>1</sup> O operador hamiltoniano  $H$ , contém informação que descreve os electrões e os núcleos no sistema. A função de onda electrónica  $\Psi$ , descreve o estado dos electrões em termos do seu movimento e posição.

Resultados exactos da equação de Schrödinger são apenas possíveis para o sistema de um electrão. No entanto, estes resultados são a base de toda a mecânica quântica, descrevendo um conjunto de estados possíveis para um electrão. A quantidade observável destes estados pode ser descrita como uma função de probabilidade. Esta função, que é o quadrado da função de onda, quando propriamente normalizada, descreve a probabilidade de encontrar um electrão naquele estado:<sup>31</sup>

$$\int \Psi^2(r) dr = 1 \quad \text{Eq. I.3.2}$$

onde  $r = \text{raio } (x, y, z)$

Existem diversas soluções para esta função de probabilidade. Essas soluções chamam-se orbitais atómicas e as suas energias são chamadas energias das orbitais. Para uma molécula com diversos electrões e núcleos, o objectivo é a possibilidade de descrever as orbitais moleculares e as respectivas energias de uma maneira tão semelhante quanto possível, em relação à equação de Schrödinger.

### **I.3.2 - Átomo de hidrogénio e outros sistemas com um só electrão**

Para o átomo de hidrogénio<sup>46</sup> as funções de onda são bem conhecidas. O resultado destas deduções é um conjunto de funções de onda que vão corresponder às orbitais atómicas que são caracterizadas por três números quânticos  $n$ ,  $l$  e  $m$ . Cada função matemática que descreve um electrão vai corresponder a uma orbital.

### **I.3.3 - Orbitais atómicas**

As funções de onda<sup>1</sup> que satisfazem a equação de Schrödinger são chamadas de orbitais. A orbital de um átomo de hidrogénio é apenas uma função matemática tridimensional através da qual se pode calcular a energia ou outras propriedades do sistema de um só electrão.

Nos átomos polieletrónicos tem que fazer-se uma "aproximação orbital" a qual envolve o tratamento dos electrões separadamente, tendo cada um a sua função de onda ou orbital. Esta aproximação vai corresponder à habitual descrição que conhecemos das orbitais atómicas:

$$1s \ 2s \ 2p_x \ 2p_y \ 2p_z \ \text{etc..}$$

Como a cada orbital corresponde apenas uma função de onda de um electrão, podemos deduzir que um sistema polieletrónico de um átomo será o produto das várias funções de onda atómicas de um electrão (correspondendo uma função a um só electrão).

#### I.3.4 - Orbitais moleculares

A função de onda para uma molécula não será, em princípio, diferente daquela que representa um átomo. Se se usar o símbolo  $\Psi$  para representar a função de onda molecular, então, tal como no caso de orbitais atómicas, podemos representar  $\Psi$  como produto das várias funções de onda dos vários electrões da molécula:<sup>1</sup>

$$\Psi = \phi_1 \phi_2 \phi_3 \phi_4 \dots \phi_n \quad \text{Eq. I.3.3}$$

em que cada uma das funções de onda ( $\phi_i$ ) representa as propriedades individuais dos electrões da molécula. A estas funções de onda ainda se pode acrescentar o *spin* dos electrões, produzindo funções de onda que são como uma representação do produto dos *spins* das orbitais.

Um dos objectivos dos cálculos de mecânica quântica é a produção de uma função de onda  $\Psi$ . Este objectivo pode ser conseguido se conhecermos todos os constituintes das orbitais moleculares  $\phi_i$ . Deste modo podemos expandir cada uma das orbitais moleculares desconhecidas,  $\phi_i$ , como uma combinação linear das orbitais atómicas conhecidas:<sup>1</sup>

$$\phi_i = \sum c_{ik} \chi_k \quad \text{Eq. I.3.4}$$

onde  $\phi_i$  representa a orbital molecular,  $c_{ik}$  um coeficiente de expansão,  $i$  é um índice de denominação de cada uma das orbitais moleculares,  $k$  um índice de ordem, e  $\chi_k$  é uma função de onda com o seguinte formato:

$$\chi_k = \text{constante} \times (\text{uma função de } r - \text{distância ao centro})$$

$$\text{ou} \quad \text{constante} \times (\text{função harmónica esférica em termos de } \theta \text{ e } \phi)$$

Na computação de orbitais moleculares são usadas combinações lineares de orbitais atómicas ( $\chi_k$ ). Ao conjunto de orbitais atómicas que é usado para gerar o somatório, chama-se conjunto base (*basis set*). Uma escolha criteriosa deste conjunto base é muito importante nos métodos *ab initio*.<sup>31</sup>

## I.4 - Cálculos semi-empíricos

### I.4.1 - Considerações gerais

Nos cálculos *ab initio* o número de integrais a calcular sofre um incremento exponencial com o aumento da complexidade da molécula. Mesmo uma molécula pequena pode dar origem a milhões de integrais a calcular. Para reduzir de uma maneira aceitável o número de cálculos, desenvolveram-se os chamados métodos de orbitais semi-empíricos que resultam de simplificações feitas no cálculo.<sup>1</sup>

As técnicas mais comuns são os cálculos de valência electrónica que desprezam os electrões interiores 1s, visto não influenciarem grandemente o comportamento químico. Estes electrões são considerados como uma parte do núcleo, podendo fazer também parte deste "núcleo" outros electrões de camadas mais exteriores, se tivermos a considerar átomos mais pesados. Os resultados da computação das propriedades não são muito diferentes dos resultantes de cálculos *ab initio*, nos casos da densidade electrónica e das energias das orbitais. No entanto, o tempo de cálculo é reduzido para menos de metade.

Podemos analisar o uso dos parâmetros de dois pontos de vista diferentes. Um tem em conta que, estando os cálculos *ab initio* longe da perfeição, a introdução de parâmetros empíricos é um modo de assegurar que estão mais de acordo com os valores experimentais. Na realidade, cálculos semi-empíricos que utilizam esta filosofia conduzem a resultados que se aproximam mais frequentemente dos resultados experimentais. Entretanto deve-se ter sempre cuidado com a parametrização que foi feita e os valores experimentais utilizados, pois a influência de erros experimentais originais pode ser considerável.

A outra maneira de considerar o uso dos parâmetros é utilizar os valores resultantes de cálculos *ab initio*. Este processo tem a vantagem de ser mais consistente e não ser baseado em valores que podem variar de um experimentador para outro.

Com a evolução dos métodos semi-empíricos, consequência principal da melhor parametrização, já se obtêm resultados quase tão bons, quanto, os obtidos por métodos *ab initio*, mas com muito menor custo em termos de tempo de computação. Estes cálculos foram inicialmente desenvolvidos no grupo de Dewar<sup>47,48</sup> e têm sido utilizados com assinalável êxito até aos nossos dias. Os parâmetros de cálculo são uma, ou mais, listagens exaustivas de propriedades químicas e físicas, obtidas experimentalmente, de determinados átomos e moléculas. Após tratamento matemático são utilizadas no cálculo de propriedades físicas e químicas de novas moléculas. A ausência de alguns valores experimentais pode introduzir erros consideráveis nos resultados deste tipo de cálculos.

#### **I.4.2 - MINDO/3**

O método MINDO/3 (Modified Intermediate Neglect of Differential Overlap)<sup>49,50,51,52</sup>, que utiliza orbitais moleculares, foi o primeiro método de cálculo a basear-se, com sucesso, em cálculos semi-empíricos. Resulta de uma evolução de métodos anteriores: INDO, MINDO/1 e MINDO/2. Este método de mecânica quântica assume que os electrões de valência se movem numa zona fixa em relação ao núcleo, sendo os electrões de zonas interiores tratados de um modo mais simplificado, sem integrais de repulsões originadas por sobreposição. Estes electrões são tratados por MINDO/3 como pertencendo ao

núcleo. Os restantes integrais são equacionados e ajustados com funções contendo parâmetros de modo a haver uma aproximação aos valores experimentais.

MINDO/3 é eficiente em estudos com hidrocarbonetos, mas por vezes não funciona bem com moléculas contendo heteroátomos. Existem parâmetros para C, H, O, N, F, Si, P, S, Cl e B, mas existem alguns destes elementos que não podem ser usados ao mesmo tempo. Actualmente é muito pouco usado.<sup>31</sup>

#### I.4.3 - MNDO

A partir de 1976 o método mais usado foi o MNDO (Modified Neglet of Diatomic Overlap)<sup>47,48</sup> pois tinha uma computação simples e boas performances. O cálculo não se baseia em derivatizações, pois nessa época os tempos de computação tornar-se-iam na prática inacessíveis.<sup>53</sup>

Este método resulta de uma evolução de MINDO/3, pois são resolvidos os problemas surgidos com o valor muito positivo do calor de formação de compostos aromáticos, valores muito negativos do calor de formação de moléculas com ligações triplas, e outras dificuldades com anéis de 3 membros e moléculas com ligações N-N.<sup>47</sup> O método MINDO/3 origina erros grandes nos valores dos ângulos das moléculas, mas este problema é corrigido com o uso de parâmetros MNDO. Este método tem tendência a sobreavaliar as repulsões entre hidrogénios em distâncias próximas das distâncias de Van der Waals e subavaliar as conjugações de sistemas  $\pi$ .<sup>54</sup> Induz também largas variações nos ângulos de rotação entre fragmentos aromáticos conjugados.<sup>55</sup> Este método é pouco eficaz nos cálculos com radicais, pois origina valores de estabilidade muito maiores.<sup>47</sup> Origina barreiras de activação muito altas, não tem em conta as ligações de hidrogénio, os oxigénios de substituintes de aromáticos ficam fora do plano, como no caso do nitrobenzeno, e as moléculas mais impedidas estereoquimicamente são apresentadas como instáveis (como por exemplo o neopentano).<sup>31</sup> Verifica-se que este método permite ainda obter melhores performances no cálculo de potenciais de ionização elevada e no cálculo de momentos dipolares de moléculas heteroatómicas, quando comparado com métodos anteriores. Estes melhoramentos são

atribuídos à inclusão de efeitos direccionais nas repulsões entre electrões e nas atracções electrão-núcleo. No que diz respeito ao tempo de cálculo existe uma melhoria em cerca de 20%.<sup>47</sup>

O MNDO foi parametrizado inicialmente para C e H, mais tarde foi adicionado N e O.<sup>54</sup> Posteriormente foram sendo adicionados os seguintes elementos: F, Al, Si, P, Ge, Sn, Pb, Hg, Zn, B, Be, Na, K, S, Cl, Br e I.<sup>31</sup> Como teste ao método foram usadas 34 moléculas constituídas essencialmente por C, H, O e N.<sup>56</sup>

Existe ainda uma reformulação deste método o MNDO-d que, devido a ter uma base alargada, permite o cálculo usando orbitais d. Está parametrizado para os mesmos elementos de MNDO mais o Mg.<sup>31</sup>

#### I.4.4 - AM1

Em 1985 surge um novo método: AM1 (Austin Model 1)<sup>54</sup>, matemática e quimicamente mais elaborado. Os resultados obtidos com este método têm um grau de confiança muito maior se comparados com os resultados provenientes dos métodos anteriores. Ao compararem-se os resultados obtidos usando este método, com resultados de métodos anteriores, verifica-se que há uma maior aproximação dos resultados de AM1 aos resultados obtidos experimentalmente. O tempo de computação em relação a MNDO baixa cerca de 1000 vezes, pois tem uma estrutura melhor adaptada aos computadores existentes. Este método vem corrigir certas falhas do MNDO, em particular no que diz respeito à reprodução das pontes de hidrogénio. A parametrização foi inicialmente feita para o cálculo de moléculas com C, H, O e N. Actualmente está ainda parametrizado para F, Al, Si, P, Ge, Te, As, Hg, Zn, B, Be, Na, Li, S, Se, Sb, Cl, Br e I.<sup>31</sup>

No primeiro artigo acerca do método AM1, Dewar<sup>54</sup> compara resultados experimentais de diversas moléculas com resultados de AM1. Este estudo foi feito para 138 moléculas de diferentes tipos. Na determinação dos calores de formação, AM1, tal como MNDO, tem dificuldades no cálculo de moléculas diatómicas. Para moléculas cíclicas verificou-se que na maioria dos casos, AM1 funciona melhor do que MNDO. Dewar obteve também melhores resultados quando usou AM1 em vez de MNDO em cálculos com radicais

e catiões de moléculas diatómicas. Para aniões obtêm-se bons resultados, excepto para o anião hidroxilo. AM1 funciona melhor do que os parâmetros mais antigos para o cálculo de energias de ionização, cálculo de barreiras rotacionais, momentos dipolares, geometrias de moléculas e energias de activação.

AM1 representa, deste modo, uma significativa evolução em relação a MNDO, tanto no aspecto qualitativo como no tempo de computação.

#### I.4.5 - PM3

Em 1989 Stewart<sup>53,54</sup> publica um novo modo de obter parâmetros otimizados para métodos semi-empíricos. Aplicou depois a nova técnica a MNDO, dando origem a um novo método: PM3 (Parametric Method 3). Este novo método não é mais do que uma reparametrização de MNDO, com alterações nos termos das interacções internucleares. O objectivo desta reparametrização foi melhorar a reprodução teórica dos resultados experimentais de propriedades químicas. Como controle usam-se funções de referência, cujos valores correspondem directamente a valores observados de fenómenos experimentais. As propriedades moleculares são assim usadas para definir estas funções.

Os parâmetros são ajustados de modo a minimizar a diferença entre os valores calculados e os experimentais. Quando determinadas propriedades são mal reproduzidas, se comparadas com os valores experimentais observados, os resultados entram num novo ciclo de cálculos. Por este processo consegue-se minimizar desvios dos resultados iniciais em relação aos valores experimentais, que podem ser bastante significativos. Este método tenta usar o maior número possível de funções de referência, para que os erros fornecidos em cada uma dessas funções sejam minimizados. Devido à evolução dos computadores disponíveis e aos melhoramentos na estrutura do programa, o tempo de cálculo é menor em relação aos métodos anteriores.

Este novo método está actualmente parametrizado para 29 elementos químicos (H, C, N, O, F, Al, Si, P, Ge, Te, As, Hg, Zn, Ga, Be, Mg, Sn, Pb, Bi, Tl, In, Cd, Li, S, Se, Sb, Cl, Br e I)<sup>31</sup>, abrangendo assim uma vasta área de compostos e sistemas químicos. Para testar o método, Stewart<sup>57</sup> usou 675 moléculas, contendo 106 elementos hipervalentes, e obteve as

seguintes diferenças médias entre os valores de calores de formação medidos experimentalmente e os previstos pelos diferentes métodos:

	<b>PM3</b>	<b>AM1</b>	<b>MNDO</b>
— 675 compostos	7,8 kcal/mol	12,7 kcal/mol	13,9 kcal/mol
— 106 compostos com elementos hipervalentes (Al, S e P)	13,6 kcal/mol	83,1 kcal/mol	78,8 kcal/mol

Stewart verificou ainda que dividindo os compostos estudados em diversas classes, se obtêm melhores resultados quando se utiliza PM3, como se pode verificar na Tabela I.4.1.

**Tabela I.4.1** - Valores médios entre a diferença dos calores de formação experimentais e os calculados para os vários métodos. Os valores são expressos em kcal/mol.<sup>57</sup>

<b>Tipo de compostos ou compostos contendo ...</b>	<b>Nº de compostos</b>	<b>PM3</b>	<b>AM1</b>	<b>MNDO</b>
Hidrogénio	465	6,3	11,2	12,9
Carbono	463	6,2	11,1	12,8
Azoto	118	6,9	9,9	18,8
Oxigénio	255	9,7	33,5	31,7
Flúor	148	8,9	46,6	41,9
Alumínio	46	46	38,6	23,9
Silício	78	10,1	14,5	22,4
Fósforo	71	12,5	53,6	37,7
Enxofre	101	12,0	53,5	50,3
Cloro	105	9,6	22,3	23,0
Bromo	70	11,5	27,1	28,8
Iodo	77	10,7	27,3	30,3
Compostos apenas com C, H, N, O	276	5,7	7,5	11,2
Compostos com grupo nitro	29	5,2	15,7	39,6
Compostos orgânicos de fósforo V	15	10,9	75,6	53,9
Compostos de valência normal	657	7,8	12,7	13,9
Compostos hipervalentes	106	13,6	83,1	75,8
Todos os compostos	763	8,6	22,4	22,5
Todos os compostos excepto Al, P e S	547	7,1	11,5	15,5

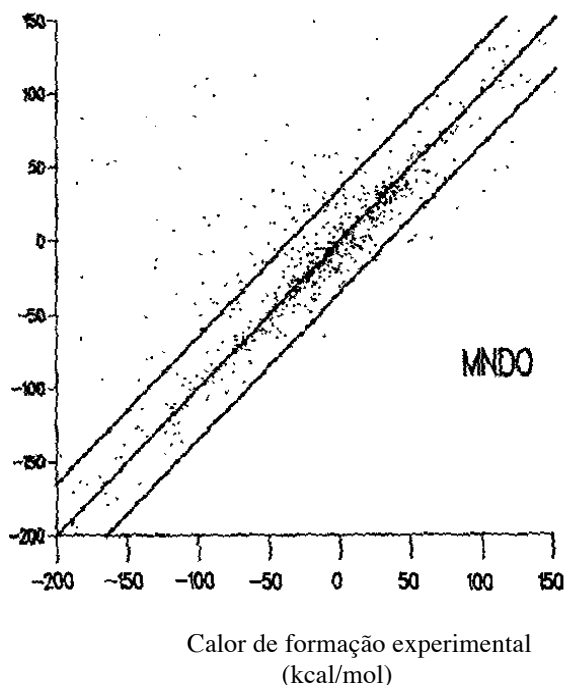
Na determinação dos valores da tabela I.4.1 os parâmetros de AM1 e MNDO foram optimizados, tendo como objectivo reproduzir quatro propriedades moleculares em fase gasosa: calores de formação, momentos dipolares, potenciais de ionização e geometrias moleculares. O MNDO foi parametrizado para os seguintes elementos: C, H, N, O, F, Al, Si, P, S, Cl, Br e I. Como teste ao método foram usadas 34 moléculas constituídas essencialmente por C, H, O e N. AM1 foi parametrizado para 9 elementos: C, H, N, O, F, Si, Cl, Br e I. Para sistemas contendo Al, S e P, AM1 usa parâmetros mistos com MNDO. Em



AM1 foram usadas como "moléculas-teste" 138 moléculas, contendo somente C, H, N, e O. Não foram usadas "moléculas-teste" com elementos hipervalentes para AM1 ou MNDO. Para PM3 centenas de compostos foram utilizados em diversas fases da optimização.<sup>57</sup>

O valor de qualquer método semi-empírico depende apenas da capacidade deste em reproduzir observações experimentais numa posterior avaliação e não, obviamente, da análise duma selecção de moléculas usadas na optimização. Se a avaliação mostra que tem um certo nível de concordância com os resultados experimentais observados, então pode concluir-se que é predictivo.<sup>57</sup> Para o desvio padrão ser um bom guia para avaliar as diferenças entre os valores calculados do calor de formação e os valores experimentais para uma nova molécula, a frequência\* destas diferenças deve, num caso ideal, originar uma distribuição estatisticamente normal. Como se pode avaliar pela figura I.4.1 os valores de PM3 estão muito mais próximos duma distribuição normal do que para o caso de AM1 ou MNDO.<sup>57</sup>

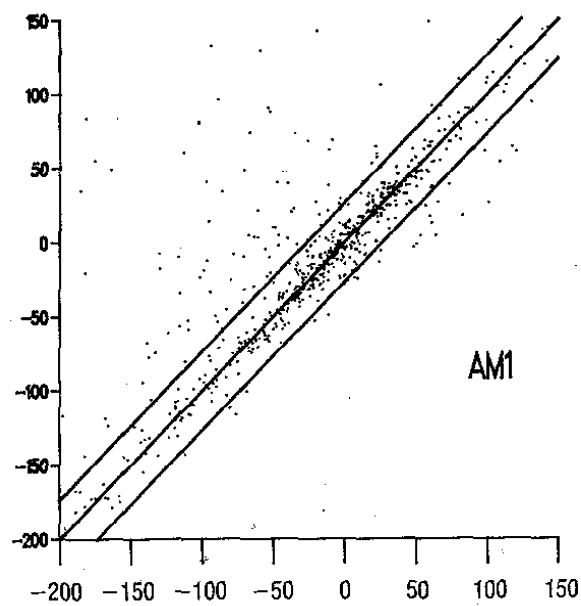
Calor de formação calculado  
(kcal/mol)



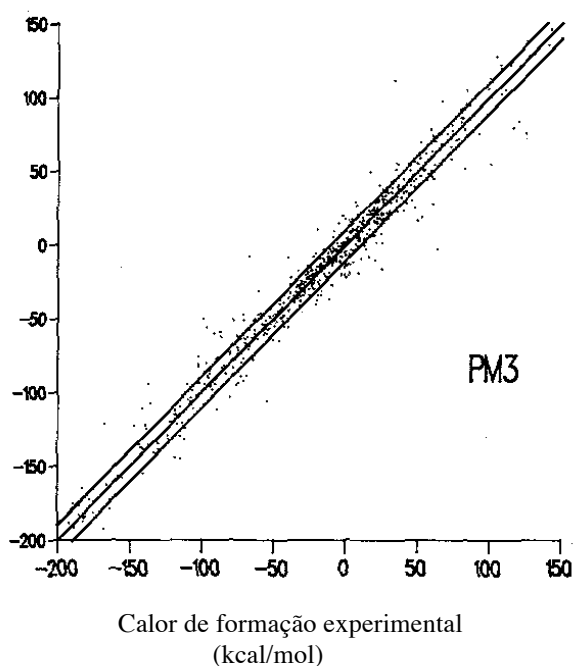
**A**

\* Número de vezes, que por exemplo, valores dos calores de formação calculados coincidem com um determinado valor dos calores experimentais.

Calor de formação calculado  
(kcal/mol)

**B**

Calor de formação calculado  
(kcal/mol)

**C**

**Figura I.4.1** - Calores de formação calculados: gráfico A - MNDO; gráfico B - AM1; gráfico C - PM3 e experimentais para todos os compostos estudados na referência 57.

Existem casos em que AM1 é mais vantajoso em relação a PM3 como, por exemplo, no cálculo de calores de hidratação do ião amónio. O estudo das geometrias de determinados compostos feito por Stewart<sup>57</sup> demonstra que para um grande número de moléculas, os erros nos comprimentos das ligações são reduzidos, enquanto que os erros nos ângulos das ligações já são em maior quantidade. No caso dos ângulos diédricos, a média dos erros de PM3 situa-se entre MNDO e AM1. Caso idêntico acontece para os momentos dipolares de 125 compostos em que a média da diferença entre os valores calculados e os valores experimentais é de 0,38 Debye para PM3, 0,45 para MNDO e 0,35 usando AM1. O estudo dos potenciais de ionização revela que com PM3 se obtém melhores resultados. No caso de compostos hipervalentes, PM3 originou uma redução de mais de 50%, na diferença entre os resultados experimentais e calculados, dos calores de formação. Isto é devido ao facto de na parametrização de MNDO não terem sido usados compostos hipervalentes e em AM1 muito poucos.<sup>57</sup>

Segundo Stewart<sup>57</sup> o método PM3 tem algumas limitações:

- é tão bom quanto a fiabilidade experimental dos valores das propriedades usados nas listagens dos parâmetros (como acontece com os outros parâmetros);
- deve ser usado com precaução quando aplicado na previsão de propriedades em que, para aquele caso, não existe nenhuma experiência anterior ou então se os valores das listagens não são suficientes. Isto é, se, por exemplo, existirem nas listagens dos parâmetros todos os ângulos das ligações para a molécula  $C_6H_5-S-I$ , excepto o ângulo  $C-S-I$ , pode dar origem a erros, por exemplo no calor de formação. Em particular, quando se explora um novo campo de aplicação, a comparação com resultados experimentais é imperativa.

Este método pode ainda ser melhorado, à medida que aparecem novos dados experimentais, mas deve-se evitar a proliferação de novos parâmetros que não venham dar um contributo significativo para a evolução dos resultados. Stewart defende ainda o seu método, afirmando que o aparecimento de novos parâmetros, deve implicar uma queda média dos erros em 30%.

#### I.4.6 - Comparações entre os métodos PM3 e AM1

Os métodos mais utilizados nos cálculos semi-empíricos, PM3 e AM1, suscitam controvérsia no que se refere à escolha do melhor. Não se pode afirmar de um modo geral, que um método é mais eficaz que o outro, mas deve procurar-se, em cada situação, saber qual o método que dá uma resposta mais adequada aos problemas em causa. Isto pode ser verificado pelo facto de os autores dos métodos conseguirem responder com argumentos aceitáveis aos progressos e argumentos de um e de outro.

Logo a seguir à publicação do novo método PM3, Dewar<sup>56</sup> em resposta, contrapõe que:

- a pior performance de AM1 em relação a PM3, referida por Stewart<sup>57</sup>, se deve à inclusão de resultados de AM1 com elementos não parametrizados neste método;
- foram utilizados parâmetros de MNDO para cálculos de compostos com Al, P e S, pois estes elementos ainda não estavam parametrizados em AM1. O erro é mais acentuado nos compostos com Al e P onde MNDO falha redondamente. Se isto for tido em conta, PM3 é apenas ligeiramente melhor que AM1;
- Al e S foram reparametrizados para AM1 em artigos submetidos a publicação e os referentes a P já foram publicados;
- após repetição dos cálculos de Stewart (excepto para os compostos de enxofre-iodo, pois afirma que os valores experimentais citados são apenas estimativas teóricas), conclui que para os compostos de fósforo calculados, os erros são maiores em AM1 e para compostos de alumínio são menores. Para compostos com enxofre os métodos são equivalentes;
- as conclusões de Stewart referem-se apenas a uma selecção estável de moléculas, não sendo claro que este pequeno desenvolvimento, ao ser aplicado a outras espécies químicas ou ao estudo de determinados fenómenos, produza melhores resultados. Além disso AM1 já foi exaustivamente aplicado com sucesso a uma gama larga de reacções e a outros sistemas químicos. Em contrapartida PM3 está pouco estudado, exceptuando os cálculos feitos por Stewart;

— uma nova versão de tratamento só deve ser introduzida se realmente representar uma significativa evolução em relação aos métodos anteriores. Isto não se verifica para PM3 pois só há uma grande diferença de resultados para os compostos contendo NO<sub>2</sub>.

Stewart<sup>58</sup> num artigo publicado no mesmo fascículo da revista contesta vários aspectos do artigo de Dewar:

— em primeiro lugar diz que os programas que utilizam PM3 também usam alguns parâmetros mistos com MNDO;

— por outro lado, recalculou os valores dos parâmetros de AM1 com os novos valores de Dewar. A análise estatística mostrou que AM1 melhorou, não atingindo, no entanto, as performances de PM3, estando mesmo assim mais próximo dos valores de MNDO. Existem, por exemplo, compostos do tipo ClF<sub>5</sub>, FClO<sub>3</sub> e BrF<sub>6</sub> em que se observam erros nos calores de formação da ordem das centenas de kcal/mol;

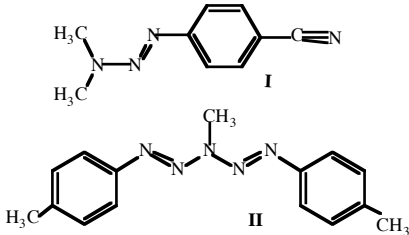
— finaliza afirmando que cada um dos métodos tem bons e maus aspectos, sendo a melhor maneira de determinar as respectivas performances para um determinado trabalho, a comparação dos valores calculados com o máximo possível de valores experimentais.

#### I.4.7 - Análise de alguns trabalhos onde são usados os métodos PM3, AM1 e MNDO.

**Tabela I.4.2** - Exemplos de alguns trabalhos onde se fazem comparações entre os métodos PM3, AM1 e MNDO.

Autor Referência Ano	Reacção ou propriedades estudadas	Métodos e resultados
Kollman e col. <sup>60</sup> 1991	Catálise de ésteres e amidas por proteases de serina.	AM1 e PM3 são muito similares em termos de calores de formação e afinidades de protão, mas PM3 originou muito melhores resultados na reprodução de ligações de hidrogénio. Este autor refere ainda que outros grupos <sup>61,62</sup> também concluíram que estruturas com ligações de hidrogénio não são bem reproduzidas por AM1.

Tykarska e col. <sup>63</sup> 1991	Estudo das conformações de perclorato de 1-benziloxi-4-metoxipiridínio.	Ao contrário dos resultados da análise da estrutura por Raio-X, o isómero em "gauche" é o mais estável em <i>fase gasosa</i> para ambos os métodos AM1 e PM3. No entanto deve-se salientar que os estudos foram feitos em meios diferentes. Quanto aos comprimentos das ligações, ângulos das ligações e ângulos diédricos, os resultados são aceitáveis para os dois métodos embora PM3 obtenha melhores resultados.
Zerner e col. <sup>64</sup> 1991	Energias de formação de radicais por dissociação da ligação C-H em R <sub>1</sub> R <sub>2</sub> R <sub>3</sub> CH.	Este estudo foi feito em fase gasosa com moléculas simples e em solução com variação da constante dielétrica. Os resultados são satisfatórios para PM3, MNDO e AM1 em comparação com os resultados experimentais. No entanto AM1 conduz a melhores performances caindo dentro do erro médio experimental.
Martin e col. <sup>65</sup> 1991	Cálculo das energias de dissociação e superfícies de energia potencial para séries de hidrocarbonetos de C <sub>2</sub> a C <sub>10</sub> .	Por comparação com resultados experimentais, PM3 conduz a melhores resultados que MNDO e AM1.
Gano e col. <sup>66</sup> 1991	Cálculo de potenciais de ionização de alta energia.	Na maioria dos casos o cálculo previu correctamente a ordem de grandeza das energias. O melhor método é MNDO excepto para as moléculas com impedimento estereoquímico e em compostos com carbonilo. AM1 funciona melhor para os hidrocarbonetos. PM3 obtém melhores performances, nas moléculas contendo oxigénio, mas falha na obtenção da geometria de H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> . Para moléculas com impedimentos estereoquímicos e para moléculas pequenas PM3 funciona tão bem como AM1. Este autor verificou ainda que MNDO ordena as energias das orbitais moleculares correctamente. AM1 também efectua este ordenamento, excepto para CO <sub>2</sub> , assim como PM3 quando o átomo de azoto não está envolvido.

Fabian e col. <sup>67</sup> 1991	Equilíbrio tautomérico de anéis de heteroátomos de 6 membros.	Com excepção de moléculas com pares de electrões livres no azoto, ambos os métodos produzem bons resultados quanto à estabilidade relativa das espécies tautoméricas. Os erros conhecidos associados ao MNDO no tratamento destas moléculas foram corrigidos. Em alguns tipos de compostos o estudo dos tautómeros revelou erros ligeiramente menores nas energias de tautomerização quando se utilizou PM3. Na descrição dos efeitos intermoleculares no equilíbrio tautomérico, PM3 apresenta maiores falhas do que AM1. O mesmo autor verificou ainda que os potenciais de ionização para moléculas com pares de electrões livres (tipo piridina) são sobrestimados pelos 3 métodos, embora PM3 forneça os melhores resultados. Uma possível razão para a falha de AM1 para compostos heterocíclicos é dada pela sobreavaliação, neste método, da estabilidade das moléculas com um ou mais pares de electrões livres.
Panitz e col. <sup>68</sup> 1993	<p>Determinação de diversas propriedades de dezanove triazenos e pentazadienos.</p>  <p>Exemplo de triazenos (I) e pentazadienos (II) estudados.</p>	A determinação da geometria molecular destes compostos, usando PM3 e AM1, está de acordo com os resultados experimentais. No entanto AM1 parece reproduzir melhor os resultados do Raio-X, e no geral, as propriedades geométricas (ângulos de ligação, comprimentos de ligação e ângulos diédricos). No cálculo dos estereoisómeros mais estáveis só PM3 está de acordo com as quantidades obtidas por Raio-X. Tanto PM3 como AM1 dão origem a resultados de momentos dipolares em acordo com os valores experimentais.
Zuilhof e col. <sup>69</sup> 1992	Cálculo das frequências vibracionais do benzeno e de derivados deuterados (C <sub>6</sub> D <sub>6</sub> e C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> D).	Melhores resultados com PM3 do que com MNDO ou AM1. O erro, em relação aos valores experimentais, passa de 8% (AM1) para 4% (PM3).
Shields <sup>70</sup> 1991	Cálculo das superfícies de energia potencial (calores de formação e energia de activação) para a reacção do metanol com NO e NO <sub>2</sub> em meio gasoso.	PM3 origina, na maioria dos casos, resultados muito mais próximos dos valores experimentais do que os cálculos feitos por intermédio de AM1. Para as sete moléculas da reacção em que estavam disponíveis valores experimentais, obteve, para o calor de formação, um desvio médio de 18,8 kcal/mol, se usar AM1 e 8,6 kcal/mol, se usar PM3. Ambos os métodos prevêm com exactidão a reacção dominante.

Shields e col. <sup>71</sup> 1993	<i>Performances</i> dos vários métodos na determinação de diversos tipos de pontes de hidrogénio (H—O---H, N—H---N, O—H---N, N—H---O e ligações envolvendo flúor - por exemplo F—H---N).	PM3 prevê com exactidão as pontes de hidrogénio entre moléculas ao contrário do que acontece com AM1. Usando PM3 obtiveram calores de associação (ou energias de ligação) com valores de 1-2 kcal/mol inferiores aos valores experimentais; as geometrias estão de acordo com os valores da espectroscopia de alta resolução, da difracção de electrões (difracção de um feixe de electrões provocada pelo composto em fase gasosa) e com os cálculos <i>ab initio</i> de alta resolução. O problema da utilização de PM3 reside na subavaliação do comprimento das pontes de hidrogénio em cerca de 0,1-0,2 Å.
Aakeröy <sup>72</sup> 1993	Comparação dos vários parâmetros (MNDO, AM1 e PM3), no cálculo das entalpias de formação de ácidos carboxílicos e da capacidade de protonação dos respectivos iões carboxilato.	PM3 mostrou-se como o melhor método em ambos os casos, conduzindo a valores mais próximos dos calculados experimentalmente. Para as entalpias de formação obtiveram as seguintes percentagens médias de erro: 6,0 (MNDO), 3,97 (AM1) e 2,96 (PM3). Na afinidade de protões dos 15 carboxilatos calculados o desvio padrão, em relação aos valores experimentais, tem os seguintes valores: 10,05 (MNDO), 8,59 (AM1) e 6,19 (PM3).
Smithe col. <sup>73</sup> 1992	Estudo comparativo de alguns parâmetros, aplicados no cálculo de diversas propriedades de 15 aminas aromáticas primárias.	AM1 é o método que conduz a melhores resultados na piramidização (ângulo entre o plano do anel aromático e o plano do grupo amina - HNH), comprimento da ligação N-C, ângulo de H-N-H, potencial de ionização e momento dipolar. Os resultados com PM3 situam-se entre AM1 e MNDO.
Ford e col. <sup>74</sup> 1993	Transferência de protão em bases com funcionalidade análoga às bases do DNA.	Os cálculos com AM1 prevêm melhor as entalpias relativas da transferência: $B_1H^+ + B_2 \rightleftharpoons B_1 + B_2H^+$ .
Smeyers e col. <sup>75</sup> 1993	Análise dos calores de formação de nitrilos, cetonas e aldeídos alicíclicos e alifáticos.	PM3 origina melhores valores que AM1, em comparação com os valores experimentais, excepto para aldeídos alifáticos e nitrilos.

De um modo geral, PM3 origina melhores resultados que os restantes parâmetros de cálculo. No entanto, para cada caso deve ser feita uma análise cuidada, comparando os compostos a estudar com compostos análogos já anteriormente estudados. Por outro lado, devem ser feitos sempre testes para verificar a coerência dos resultados do cálculo com valores experimentais.



#### I.4.8 - Perspectivas actuais e futuras

Com o aumento, quase exponencial das *performances* dos computadores, os métodos *ab initio* já são vistos, não só de uma perspectiva economicista e quase inatingível em relação ao elevado tempo de cálculo que requerem mas, também, começando a ponderar-se a qualidade dos resultados a que dão origem. Já se aplicam métodos *ab initio* simplificados no cálculo de moléculas maiores. Embora varie conforme as situações, aceita-se como tempo limite para um cálculo, cerca de um mês.

AM1 e MNDO ainda estão longe duma optimização ideal, sofrendo de erros sistemáticos. No caso de MNDO, a sobreavaliação das repulsões entre átomos não ligados directamente, origina erros no estudo de moléculas com interacções estereoquímicas e, mesmo, nas interacções intermoleculares, conduzindo a alterações das características das pontes de hidrogénio. AM1 sobreavalia ainda as repulsões do par de electrões livre do azoto trivalente; conduz a energias muito positivas em catiões e compostos com o grupo nitro e muito negativas em radicais. PM3 vem resolver alguns destes problemas mas não na totalidade.

Em 1993 surgiu uma nova parametrização de cálculo semi *ab initio* (SA) e não semi-empírico. O novo parâmetro SA Model 1 (SAM1) foi inicialmente parametrizado para C, H, O, N e halogénios. Segundo Dewar os resultados são uniformemente melhores que PM3 ou AM1 e pode ser usado em moléculas grandes. SAM1 contém ainda alguns erros sistemáticos que não são passíveis de ser corrigidos sem criar noutros sítios erros ainda maiores. Esta primeira versão de SAM1 ainda origina calores de formação muito negativos para compostos com N trivalente (ex. hidrazina) e radicais, enquanto que, para catiões e compostos com elementos com grande densidade de carga positiva (ex. hexafluoroacetona), os valores obtidos são muito positivos. Estes erros podem ser atribuídos a simplificações específicas que, provavelmente, vão desaparecer em futuras versões.<sup>76</sup>

Os programas Spartan<sup>29</sup> e Gaussian, incluíram recentemente, como uma das hipóteses de cálculo, a utilização do método de densidade funcional. A base teórica deste método, já foi desenvolvida há algum tempo,<sup>77</sup> mas só agora foi utilizada em programas comerciais de modelação química. Sentiu-se a necessidade de um método que proporcione,

ao mesmo tempo, bons resultados quer a nível de optimização de estruturas e confórmeros, quer na determinação de propriedades termodinâmicas e cinéticas. Por outro lado, procurou-se um método que fosse fiável na determinação de estruturas e propriedades de compostos inorgânicos e organometálicos. Devido à utilização ainda recente, não existe uma avaliação profunda das capacidades concretas da densidade funcional.<sup>32</sup>

## **I.5 - Estados de transição**

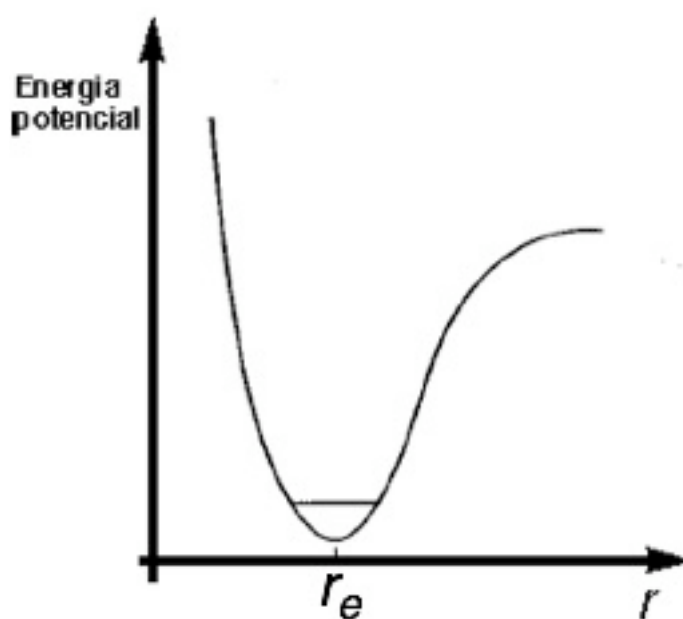
Quando duas espécies químicas têm um movimento de colisão que pode dar origem a produtos, passam, normalmente, por uma configuração metaestável, de máximo de energia potencial, a que se chama estado de transição. Este pode também resultar de uma transformação de apenas uma espécie química, como por exemplo, durante uma reacção intramolecular. Seguidamente descreve-se, no decorrer de uma reacção química, o que se passa em termos microscópicos durante a formação de um estado de transição.

### **I.5.1 - Superfícies de energia potencial<sup>78,79</sup>**

Devido ao movimento no espaço dos  $N$  átomos constituintes de uma molécula em direcções independentes, pode-se afirmar que essa molécula vai ter  $3N$  graus de liberdade. No entanto, se pensarmos na molécula como uma unidade, é útil dividir esses graus de liberdade em 3 categorias. Se os átomos estão fixos uns em relação aos outros, a posição de uma molécula rígida no espaço será definida por seis valores: 3 coordenadas cartesianas a partir do seu centro de massa e 3 ângulos rotacionais para indicar a sua orientação no espaço. Deste modo, ainda restam  $3N-6$  graus de liberdade, embora se a molécula for linear, como só existem duas coordenadas rotacionais, o número de graus de liberdade seja de  $3N-5$ .

A vibração molecular é complexa, mas podemos considerá-la como um conjunto de  $3N-6$  partes, sendo o resultado total uma conjunção destas. Cada uma destas partes envolve estiramento e torsão de ligações. De um modo simplificado, pode comparar-se a duas massas ligadas por uma mola, em que a força de contracção é igual à de estiramento. A energia

potencial deste oscilador pode então ser expressa em função da separação  $r$  ou, no caso duma molécula poliatômica, como uma função do parâmetro que caracteriza a fase de oscilação. Para um oscilador simples a função da energia potencial é uma parabólica, mas para uma molécula, a sua forma é a indicada na figura seguinte, onde, no eixo das abcissas, o parâmetro  $r$  representa a distância entre as duas massas, representando o eixo das ordenadas a energia potencial.



**Figura I.5.1** - Variação da energia potencial com a distância entre duas massas numa molécula.

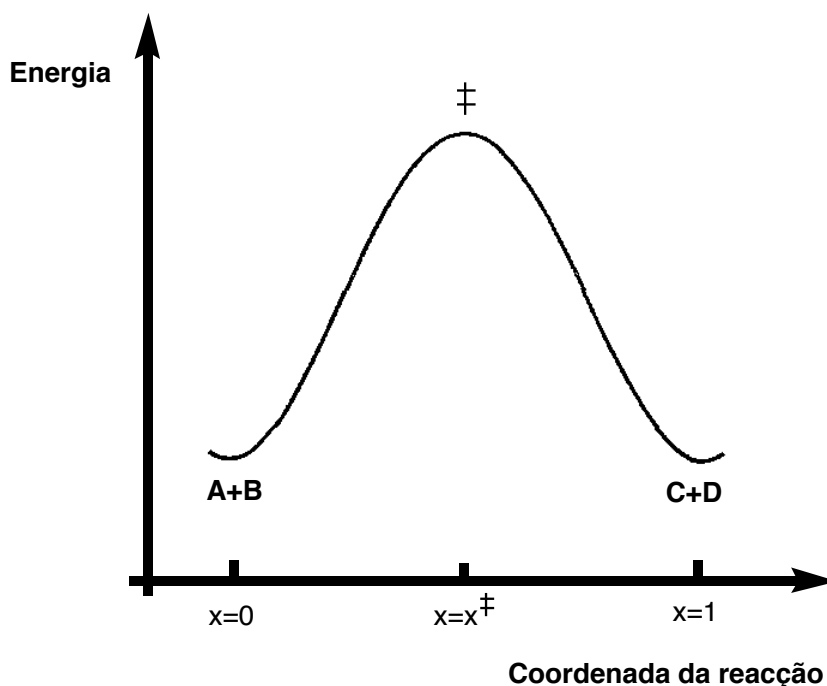
Como se pode observar na figura I.5.1, para valores baixos de  $r$  a curva aproxima-se duma parábola e assim pode assumir-se que as vibrações se comportam como se de um movimento harmónico se tratasse.

Para moléculas poliatômicas teremos então uma curva de energia potencial igual à da figura I.5.1, para cada um dos  $3N-6$  modos vibracionais. Da união destas curvas em relação a uma coordenada, resulta uma superfície de energia potencial. vibracionais. Da união destas curvas em relação a uma coordenada, resulta uma superfície de energia potencial.

### I.5.2 - Coordenada da reacção

Quando duas moléculas reagem, é a superfície de energia potencial para todo o processo que interessa considerar. Podemos imaginar o choque entre as espécies reagentes A

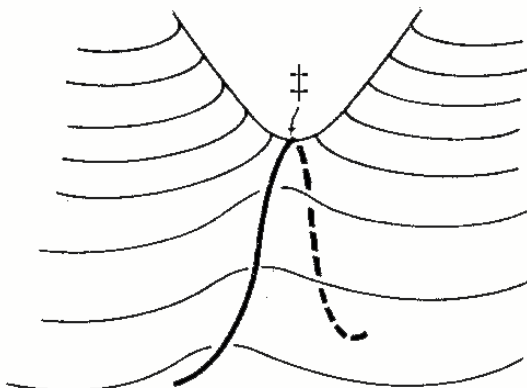
e B e, depois, o percurso destas ao longo da superfície de energia potencial, passando por um máximo de energia, que corresponde ao estado de transição, dando depois origem aos produtos da reacção C e D. Este percurso da reacção está esquematizado na figura I.5.2 como se fosse uma fatia do gráfico de energia potencial. Ao movimento dos átomos que caracteriza a alteração, ou seja a variação da distância interatômica, chama-se coordenada da reacção. O parâmetro  $x$  vai ser então o que caracteriza o progresso do sistema ao longo da reacção.



**Figura I.5.2** - Variação da energia com a coordenada da reacção.

Em cada ponto desta linha existem variações correspondentes às vibrações dos átomos das espécies envolvidas na reacção. Deste modo, a curva da reacção vai passar ao longo dos pontos de equilíbrio a cada momento da reacção, como pode ser visualizado no gráfico da figura I.5.3. Verifica-se então que se deixarmos a linha da coordenada da reacção, e tentarmos ir por outro "caminho" da superfície de energia potencial, obtemos sempre maiores valores de energia. Para o gráfico poder ser visualizado considerou-se apenas que só variou um grau de liberdade de modo a podermos obter um gráfico tridimensional. Observa-se assim, um gráfico em que se pode ver o ponto de sela (por analogia com a sela de um cavalo),

ou seja, a passagem entre dois vales numa montanha. Este corresponde, do ponto de vista gráfico, ao estado de transição.



**Figura I.5.3** - Gráfico representativo da "sela de cavalo" e o ponto correspondente ao estado de transição.

Pode-se ainda acrescentar que, a energia total de uma espécie, neste caso um estado de transição, é dada pelo somatório de energias cinéticas e potenciais, assim como das energias vibracionais e rotacionais.

Seguidamente são fornecidas algumas breves definições sobre termodinâmica de estados de transição que poderão servir de suporte a outros estudos relacionados com estas espécies químicas.

### **I.5.3 - Termodinâmica do estado de transição**

No desenvolvimento da teoria do estado de transição, verifica-se que a maioria dos movimentos num sistema em reacção dizem respeito a vibrações comuns, rotações e translações. Isto torna esta teoria mais simples, sendo a quebra e a formação de ligações químicas o único factor que a vai tornar um pouco mais complicada.

Consideremos a reacção de equilíbrio entre A e B. Em qualquer momento existem moléculas que atingiram o estado de transição e passam a barreira energética em ambas as

direcções. Concentremo-nos apenas na direcção  $A \rightarrow B$ , pois o processo seria análogo para  $B \rightarrow A$ .



Deste modo teremos um estado de transição  $A^\ddagger$  em equilíbrio com uma determinada quantidade de moléculas de A. A concentração de  $[A^\ddagger]$  pode ser escrita em termos duma constante de equilíbrio,  $K^\ddagger$ :

$$[A^\ddagger] = K^\ddagger [A] \quad \text{Eq. I.5.2}$$

A velocidade da reacção da esquerda para a direita é dada por  $k^\ddagger[A^\ddagger]$ , a concentração de espécies no estado de transição multiplicada por uma constante de velocidade,  $k$ , que caracteriza a passagem sobre a barreira. Sendo  $k_1[A]$  a velocidade de reacção convencional, se substituirmos temos

$$k_1[A] = k^\ddagger[A^\ddagger] \quad \text{Eq. I.5.3}$$

A reacção de equilíbrio é então analisada por métodos de termodinâmica estatística<sup>79</sup> para separar a contribuição da coordenada da reacção de outras contribuições. A constante de velocidade  $k^\ddagger$  é também calculada por métodos de termodinâmica estatística. O resultado da análise pode ser expresso por

$$k_1 = \frac{kT}{h} K^\ddagger \quad \text{Eq. I.5.4}$$

em que  $k$  é a constante de Boltzmann,  $h$  representa a constante de Plank,  $T$  a temperatura em graus Kelvin e  $K^\ddagger$  a nova constante de equilíbrio que exclui as contribuições da coordenada da reacção. Esta nova constante de equilíbrio pode ser escrita em termos da energia livre de

activação,  $\Delta G^\ddagger$  (Eq. I.5.5), podendo ser dividida tendo em conta os termos da entalpia de activação,  $\Delta H^\ddagger$ , e da entropia de activação,  $\Delta S^\ddagger$  (Eq. I.5.6),

$$\Delta G^\ddagger = -RT \ln K^\ddagger \quad \text{Eq. I.5.5}$$

$$\Delta G^\ddagger = \Delta H^\ddagger - T\Delta S^\ddagger \quad \text{Eq. I.5.6}$$

se escrevermos a equação I.5.5 em função de  $K^\ddagger$ , o resultado pode ser substituído na Eq. I.5.4 obtem-se a Eq. I.5.7,

$$k_1 = \frac{kT}{h} \exp\left(\frac{-\Delta G^\ddagger}{RT}\right) \quad \text{Eq. I.5.7}$$

ao substituir-se  $\Delta G^\ddagger$  segundo a Eq. I.5.6 obtém-se então a Eq. I.5.8.

$$k_1 = \frac{kT}{h} \exp\left(\frac{-\Delta H^\ddagger}{RT}\right) \exp\left(\frac{\Delta S^\ddagger}{R}\right) \quad \text{Eq. I.5.8}$$

Consideremos agora a equação de Arrhenius (Eq. I.5.9), com  $A$  e  $E_a$  valores determinados experimentalmente. Usa-se a notação  $k_{obs}$  para enfatizar que esta equação se aplica a constantes de velocidade observadas, as quais podem não estar directamente relacionadas com as constantes de velocidade microscópicas,  $k$ , que caracterizam os passos individuais da sequência reacional.

$$k_{obs} = A \exp\left(-\frac{E_a}{RT}\right) \quad \text{Eq. I.5.9}$$

Podemos comparar a equação de Arrhenius (Eq. I.5.9) com a expressão da derivada da teoria do estado de transição (Eq. I.5.8). Se as aplicarmos à constante de velocidade microscópica para um passo de reacção simples, a correspondência é a seguinte:

$$A = \frac{ekT}{h} \exp\left(\frac{\Delta S^\ddagger}{R}\right) \quad \text{Eq. I.5.10}$$

$$E_a = \Delta H^\ddagger + RT \quad \text{Eq. I.5.11}$$

O termo  $RT$  é pequeno para valores próximos da temperatura ambiente, ou seja, na vizinhança de 298 K a diferença entre  $E_a$  e  $\Delta H^\ddagger$  é apenas de 0,6 kcal/mol.

### I.5.4 - Estudo e determinação de estados de transição

A utilização de campos de força na modelação de estados de transição, tem sido utilizado como método de estudo da reactividade e da selectividade química, através da optimização das energias e das geometrias.

Os estados de transição envolvidos podem ser estudados, utilizando os parâmetros dos estados fundamentais desenvolvidos a partir de geometrias e calores de formação de moléculas estáveis. No entanto, no momento em que as ligações estão a ser feitas ou quando se estão a romper, os parâmetros dos estados fundamentais não são correctamente aplicáveis. Deste modo, têm de ser desenvolvidos parâmetros que modelem estas ligações parciais.<sup>80</sup>

Os estudos desenvolvidos sobre modelação de estados de transição de diversas classes de reacções, mostram que as ligações e os outros parâmetros geométricos dos estados de transição podem ter uma gama de valores relativamente larga. Por exemplo, nas reacções pericíclicas, o comprimento das ligações C-C em formação no estado de transição varia entre 1,95-2,28 Å, mesmo que algumas sejam muito exotérmicas e outras termodinamicamente neutras.<sup>81</sup>

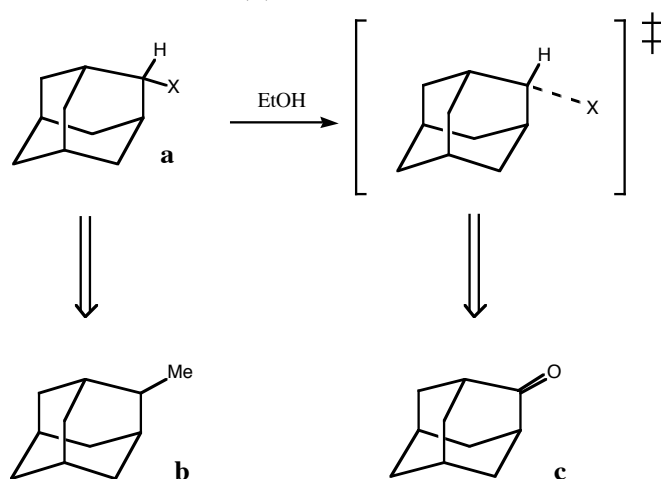
Um dos procedimentos que podemos utilizar inicialmente, baseia-se na constatação de que as distâncias das ligações se mantêm, em estados de transição com um centro reactivo idêntico, mesmo que os outros grupos sejam diferentes. Deste modo, podemos utilizar esses valores na parametrização para modelação dos estados de transição, sendo tratados como se de um mínimo de energia se tratasse.



Alguns programas de campos de força permitem calcular a primeira e a segunda derivadas da energia em relação às coordenadas, conduzindo assim à localização do estado de transição no gráfico de superfície. No entanto, para aplicar o campo de forças directamente a uma localização do estado de transição, é necessário uma função de potencial energético que está definida não só para moléculas estáveis, mas também para sistemas parcialmente ligados. Apesar de este último caso requerer funções de maior complexidade, os parâmetros têm de ser altamente anarmónicos. Por exemplo, os parâmetros de torsão serão, em parte, dependentes de outros parâmetros da molécula, como o alongamento das ligações e a variação dos ângulos.

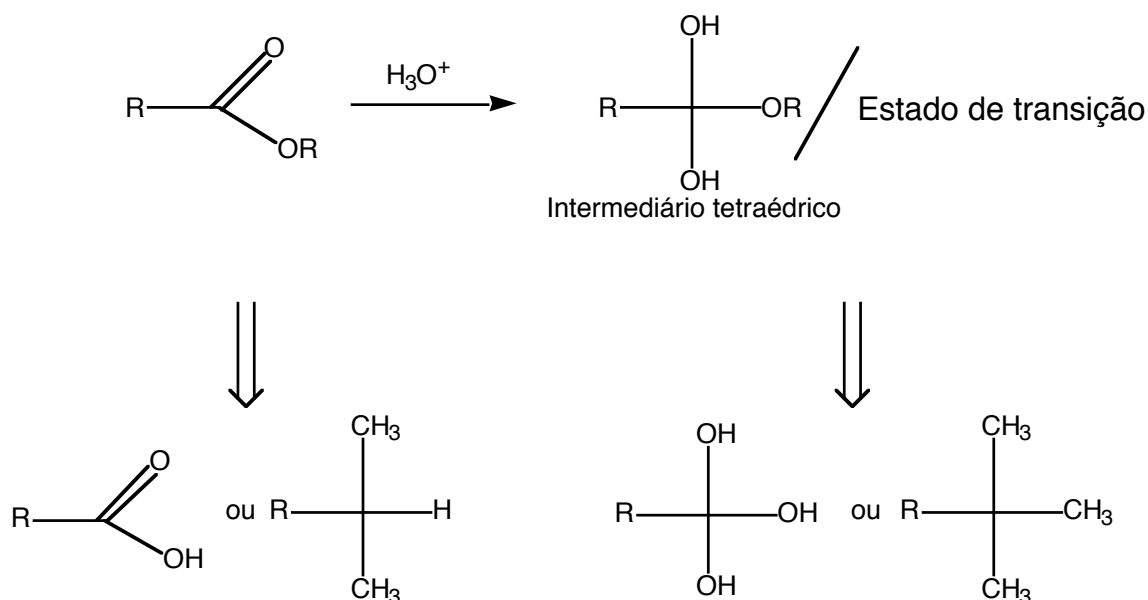
Até aos nossos dias já foram utilizados vários métodos de localização do estado de transição. Em 1992 Jensen<sup>82,83</sup> desenvolveu um método que se baseia na localização da linha de intersecção entre as superfícies de potencial de reagentes e de produtos. O ponto de energia mais baixa desta linha seria uma aproximação ao estado de transição.

Para escolher qual o campo de forças a aplicar na determinação de um estado de transição existem métodos variados. O mais simples consiste na aceitação de que a geometria e as constantes de força do estado de transição são muito semelhantes àsquelas moléculas que serviram de base ao desenvolvimento do campo de forças. Por exemplo, no estudo de reacções de solvólise, os grupos de Thomas<sup>84</sup> e de Perlberger<sup>85</sup> usaram por um lado o campo de forças da cetona (**c**, esquema I.5.1), para simular o estado de transição da solvólise e, por outro lado, o metilcaneano (**b**) com o objectivo de calcular o estiramento do tosilato (X) da molécula no estado fundamental (**a**):



**Esquema I.5.1** - Simulação do estado transição no estudo de reacções de solvólise.

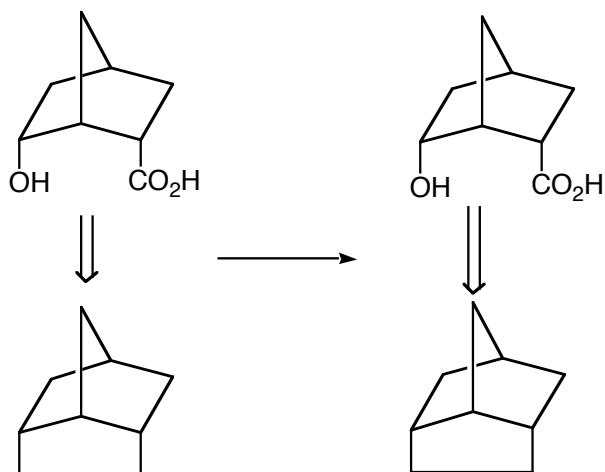
Modelos de estado de transição análogos às espécies que se pretendem estudar podem ser facilmente usados, desde que estes modelos tenham um valor normal de mínimo de energia. Apenas existem quebras de ligações do estado de transição em estudo, quando as espécies em estudo excedam o limite do tamanho (comprimento de ligações e ângulos) das estruturas para as quais o campo de forças foi parametrizado. Existem ainda outros casos de analogias mais complexas que foram utilizadas, como por exemplo, o estudo do efeito estereoquímico no estado de transição da hidrólise ácida de ésteres em que o grupo de Tenpas<sup>86,87</sup> utilizou alcanos simples e orto-ácidos, para simular o estado de transição e o intermediário tetraédrico da hidrólise.



**Esquema I.5.2** - Simulação do efeito estereoquímico no estado de transição da hidrólise ácida de ésteres.

Em alguns casos, parâmetros de alcanos podem ser utilizados para substituir os parâmetros dos oxigénios, desde que estes não estejam disponíveis.

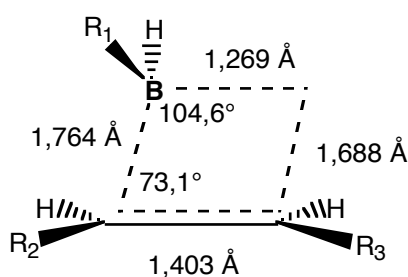
A nova geração de modelos do estado de transição usa a mecânica quântica para obter geometrias aceitáveis desses estados. O mais simples destes métodos envolve o chamado *estado de transição rígido*. Este método implica fixar a posição dos átomos directamente envolvidos no estado de transição, em valores obtidos a partir de cálculos de estados de transição do mesmo tipo, como se pode observar no esquema seguinte.<sup>80</sup>



**Esquema I.5.3** - Método que envolve o estado de transição rígido.

Após o cálculo do núcleo reaccional por *ab initio* ou utilizando valores de estados de transição do mesmo tipo, a espécie química completa, já com os outros grupos adicionados, pode ser calculada por métodos semi-empíricos ou de mecânica molecular.

Um bom exemplo deste método foi aplicado num estudo de reacções de hidroboração em que Houk e colaboradores determinaram, em primeiro lugar, o estado de transição *ab initio* da reacção entre  $\text{BH}_3$  e etileno tendo, em seguida, simulado ainda mais alguns análogos.<sup>88,89</sup> Neste modelo, de estado de transição rígido, as posições dos átomos envolvidos no centro reaccional são fixadas, assim como a geometria do estado de transição.



**Figura I.5.4** - Modelo de estado de transição rígido com as posições dos átomos fixas.

Só depois é feita a optimização da geometria dos restantes grupos. Os átomos dum estado de transição têm características diferentes, deste modo tiveram que ser desenvolvidas algumas constantes de força aquando da determinação do estado de transição. Para a reacção de hidroboração não existiam parâmetros para o boro tetracoordenado, sendo usados os

parâmetros do carbono  $sp^3$ . Os ângulos e comprimentos de ligações foram determinados a partir de cálculos *ab initio*.

Um outro método usado na determinação de estados de transição é o chamado de *modelo flexível*, no qual a posição de todos os átomos, incluindo os envolvidos na reacção, pode variar, ou seja, podem ser otimizados. Este novo método vai requerer o desenvolvimento de novos parâmetros mais completos.

Através dos cálculos de mecânica quântica já efectuados, verifica-se que a geometria dos estados de transição é relativamente constante para o mesmo tipo de reacção.

Apesar destes modos diferentes de obter um estado de transição para uma dada reacção, seria melhor tratar a espécie pelo caminho mais correcto, ou seja, considerá-la como um ponto de sela na superfície de energia potencial. Isto foi feito algumas vezes, como por exemplo, nos anos 80, em que Still<sup>90</sup> e colaboradores desenvolveram um estado de transição empírico, utilizando dados experimentais de estereosseletividade.

Este último método é excelente na conjugação dos valores calculados com os resultados experimentais, mas, de um modo geral, os dados necessários para otimizar os parâmetros deste tipo de campo de forças não estão normalmente disponíveis, o que torna este método pouco utilizado.

O programa MMX<sup>21</sup> de Gilbert adopta uma estratégia inteligente, fazendo com que as constantes de força e os comprimentos das ligações parciais sejam uma função da ordem de ligação. Os comprimentos de ligação de equilíbrio do estado de transição são determinados pela ordem da ligação fornecida. Uma das fraquezas deste método, consiste no facto de as ordens de ligação parciais dos estados de transição não serem, por vezes, conhecidas e as constantes de força não serem proporcionais às ordens de ligação. Por esta razão, poucos trabalhos foram realizados recorrendo a este método.

Um outro método de determinação de estados de transição, e que é usado em diversos laboratórios, utiliza a mecânica quântica para os cálculos da parte "activa" da estrutura (em que se estão a quebrar e a formar novas ligações) e cálculos de campos de força nos restantes átomos. Este método foi apresentado e revisto num livro relativamente recente.<sup>91</sup> Aqui, o centro reaccional é tratado pela ligação de valência normal e os parâmetros são ajustados de

modo a estar de acordo com os valores experimentais disponíveis das energias de dissociação das ligações e com os potenciais de energia. As interações da molécula em reacção com o solvente ou o enzima foram largamente estudadas por Warshel no estudo de diversas reacções orgânicas e biológicas.<sup>91</sup>

Karplus, Field e Bash<sup>92,93</sup> combinaram cálculos semi-empíricos de mecânica quântica (AM1 e MNDO) com campos de força empíricos (CHARMM)<sup>22</sup>, enquanto que Kollman e colaboradores usaram cálculos *ab initio* com o programa AMBER.<sup>94</sup>

Um método ideal seria, por exemplo, o desenvolvimento de um campo de força empírico, capaz de reproduzir eficazmente as geometrias e as energias de uma extensa gama de estados de transição e moléculas estáveis. A versatilidade deste campo de forças seria de tal modo grande que se poderia fazer previsões razoáveis, acerca das energias de activação das reacções ainda não investigadas.

### **I.5.5 - Exemplos de determinação de estados de transição**

#### **I.5.5.1 - Trabalhos pioneiros na determinação de estados de transição**

Os primeiros trabalhos sobre estados de transição (ET) remontam a 1946, quando Ingold e colaboradores<sup>95</sup> estudaram a reacção de  $S_N2$ , tendo sido feitas algumas propostas sobre a geometria e os parâmetros do respectivo ET.

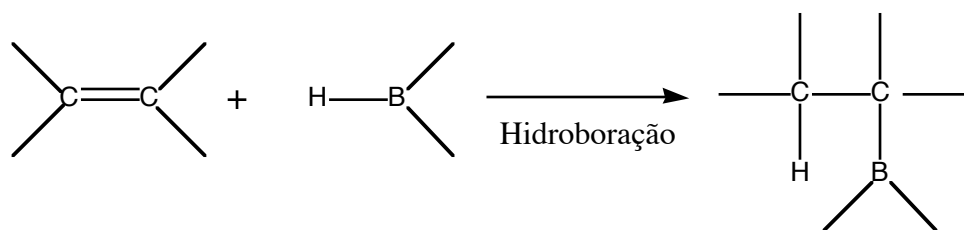
Nas tabelas seguintes listam-se alguns dos primeiros trabalhos sobre estados de transição, podendo uma descrição mais completa ser vista na referência 80. Esta referência é também usada nas secções seguintes deste sub-capítulo.

**Tabela I.5.1** - Exemplos de trabalhos pioneiros na determinação de estados de transição.

Reacção estudada	Estado de transição ou reagentes	Método	Autores	Ref.
Redução de olefinas com diimidas		Desenvolvimento do campo de forças para o ET da redução da diimida	Garbisch e col. (1965)	96
Hidrólise de ésteres		Programa MOLMEC; campos de forças de Schleyer, intermediário tetraédrico como modelo do ET; desenvolvimento de parâmetros; modelo de ET análogo	DeTar, Tenpas (1976)	87
Oxidações de alcóóis com ácido crómico		MM1; cetona como modelo de ET; uso de modelo de ET análogo	Muller, Blanc, Lenoir (1982)	97

### I.5.5.2 - Hidroborações

De uma maneira geral uma hidroboração é considerada como uma adição de um composto, contendo a ligação hidrogénio—boro (normalmente o diborano,  $B_2H_6$ ) a um alceno, sendo assim, um ponto de partida para diversas hipóteses de vias de síntese:

**Esquema I.5.4** - Reacção geral de hidroboração.

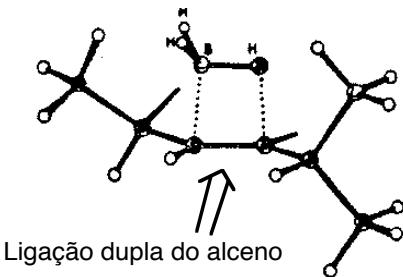
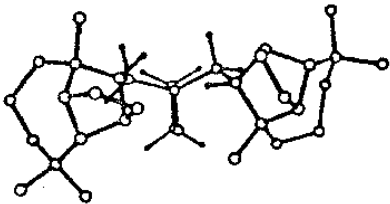
Neste tipo de reacções foram empregues diversos métodos para otimizar o estado de transição. Seguidamente, listam-se alguns exemplos (Tabela I.5.2).

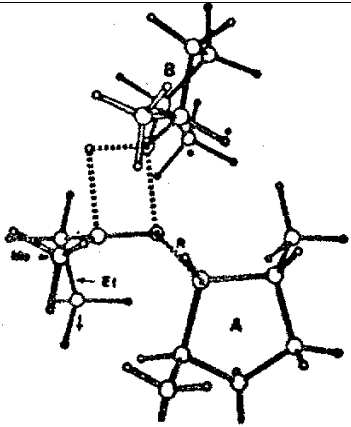
White e Bovill<sup>98</sup> otimizaram a estrutura do estado de transição da adição, colocando inicialmente o BH<sub>3</sub>, a cerca de 1,5 Å acima ou abaixo do plano definido pela ligação dupla. Após ter-se fixado a estrutura constituída pelos átomos envolvidos na reacção, optimizaram-se os outros grupos da molécula.

Wang<sup>99</sup> localizou as estruturas dos estados de transição para as reacções de hidroboração do etileno, utilizando o cálculo *ab initio* 3-21G. Seguidamente, incorporou as estruturas resultantes num cálculo com MM2, construindo assim, um modelo flexível em que os átomos do núcleo activo do estado de transição têm capacidade de movimento. Este estudo foi usado noutros boranos, utilizando-se para prever a estereosseletividade de diversos boranos quirais desconhecidos. Este método já tinha sido usado anteriormente por Houk e colaboradores<sup>88,89</sup>, mas utilizando um modelo fixo no cálculo de MM2, tendo sido também usado na determinação das proporções dos produtos de diferentes tipos de hidroborações assimétricas.

Masamune, Houk<sup>100</sup> e colaboradores, em 1986, usaram uma combinação de métodos de mecânica molecular e de orbitais moleculares *ab initio* para estudar as reduções assimétricas de dialquilcetonas pró-quirais com (*R,R*)-2,5-dimetilborolano.

**Tabela I.5.2** - Algumas reacções de hidroboração.

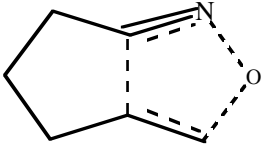
Reacção estudada	Estado de transição ou reagentes	Método	Autores	Ref.
Hidroboração de cicloalcenos impedidos	 <p>Ligação dupla do alceno</p>	aproximação ao ET; modelo rígido de ET	White, Bovill (1983)	98
Hidroboração de alcenos por alquilboranos		MM2; cálculos de ET <i>ab initio</i> (3-21G); desenvolvimento de parâmetros; modelo flexível de ET	Wang (1989)	99

Redução assimétrica de dialquilcetonas com (R,R)-2,5-dimetilborolano		MM2; cálculos de ET <i>ab initio</i> (3- 21G); modelo rígido de ET	Masamune, Houk e col. (1986)	100
--	---	--	------------------------------	-----

### I.5.5.3 - Cicloadições de óxidos de nitrilo

Brown, Raimondi, Wu e Houk calcularam diversas estruturas de estados de transição de cicloadições intramoleculares de óxidos de nitrilo. Utilizaram como método, cálculos *ab initio* 3-21G.<sup>101</sup> Com a informação obtida, desenvolveram diversos parâmetros para o efeito de alcóxi interno. Construíram em seguida um modelo flexível para MM2 com o objectivo de otimizar estruturas de estados de transição de maiores dimensões. Registaram excelente concordância entre os valores teóricos e os valores experimentais.

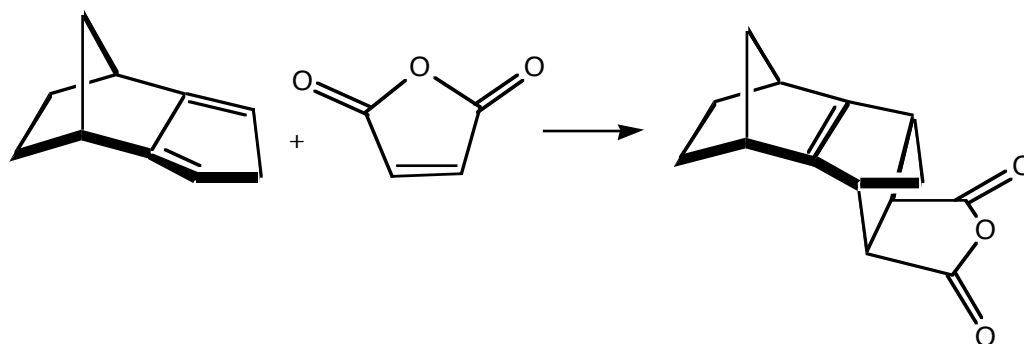
**Tabela I.5.3** - Reacção exemplificativa de cicloadições de óxidos de nitrilo.

Reacção estudada	Estado de transição ou reagentes	Método	Autores	Ref.
Cicloadições intramoleculares de óxidos de nitrilo		MM2; cálculos de ET <i>ab initio</i> (3- 21G); desenvolvimento de parâmetros; modelo flexível de ET	Brown, Raimondi, Wu, Houk (1992)	101

### I.5.5.4 - Reacções de Diels-Alder

O primeiro estudo sobre modelação de estados de transição de reacções de Diels-Alder, foi feito por Brown e Houk<sup>102</sup> em 1985 sobre a estereosseletividade da cicloadição de *iso*-biciclopentadienos.

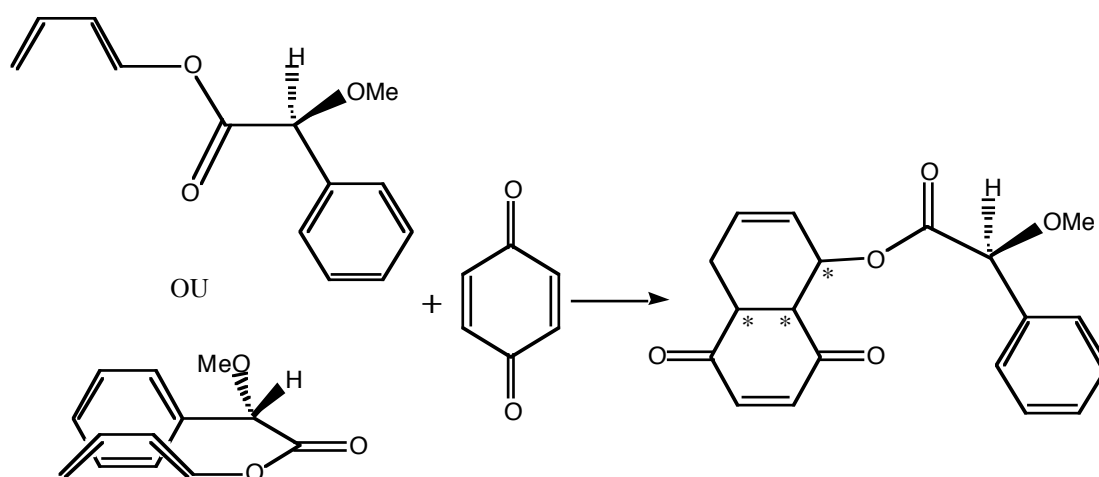




**Esquema I.5.5** - Reacção de Diels-Alder de um dos *iso*-biciclopentadienos com formação de um dos isómeros possíveis.

As estruturas de transição da cicloadição dos ataques *endo* e *exo* do etileno ao *iso*-biciclopentadieno, foram localizadas usando o método de cálculo MNDO. As posições do núcleo do estado de transição foram optimizadas usando cálculos de MM2. Adicionaram-se os substituintes e as geometrias foram optimizadas na totalidade, usando de novo o método MM2. Este modelo foi usado para prever as proporções dos produtos de um determinado número de reacções de *iso*-biciclopentadienos com etileno e anidrido maleico.

Tucker, Houk e Trost<sup>103</sup> investigaram se havia ou não influência das interacções  $\pi$ - $\pi$  resultantes do "empilhamento" de sistemas aromáticos, na reacção de Diels-Alder do dieno quiral *O*-metilmandelato de 1,3-butadienilo com benzoquinona.

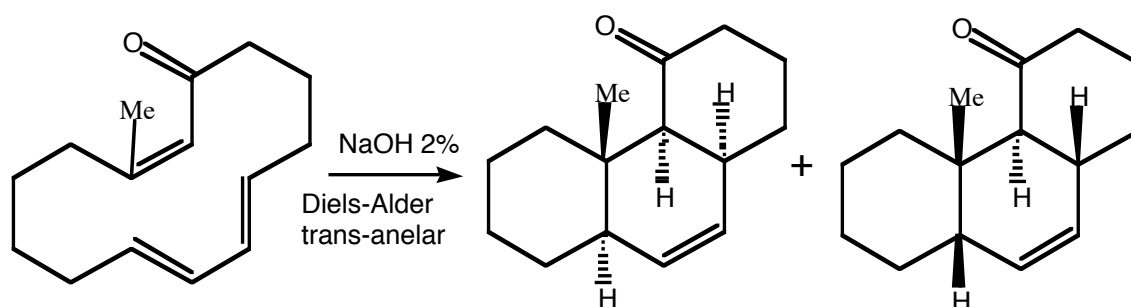


(dois dos confórmers possíveis)

**Esquema I.5.6** - Reacção de Diels-Alder do dieno quiral *O*-metilmandelato de 1,3-butadienilo com benzoquinona.

Começaram por otimizar a geometria *ab initio* 3-21G da estrutura de transição para a adição de butadieno a acroleína. Esta geometria foi depois, protegida e incorporada em MM2. Em seguida foram adicionados substituintes a esta estrutura e otimizada a geometria. Estes autores desenvolveram também parâmetros de torsão para  $\alpha$ -alcóxi-ésteres e ésteres vinílicos. Pela análise dos resultados obtidos concluíram que tanto nos reagentes como nos produtos o anel aromático está em posição perpendicular em relação ao plano do dieno, como se pode ver na estrutura da tabela I.5.4 (exemplo da 2ª linha). Deste modo não é necessário recorrer a possíveis interações  $\pi$ - $\pi$  para explicar a estereosseletividade da reacção.

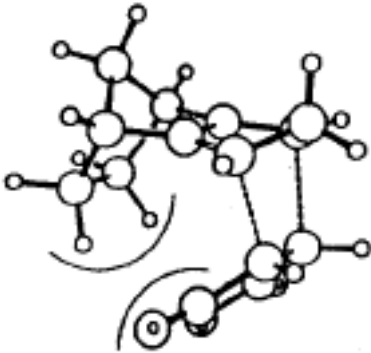
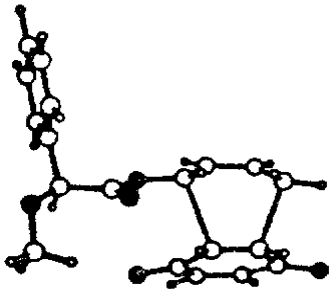
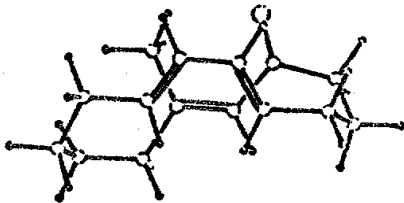
Takahashi e colaboradores<sup>104</sup>, estudaram reacções de Diels-Alder transanelares de trienonas (*E,E,E*)-macrocíclicas de 14 membros.



**Esquema I.5.7** - Reacções de Diels-Alder transanelares de trienonas de 14 membros.

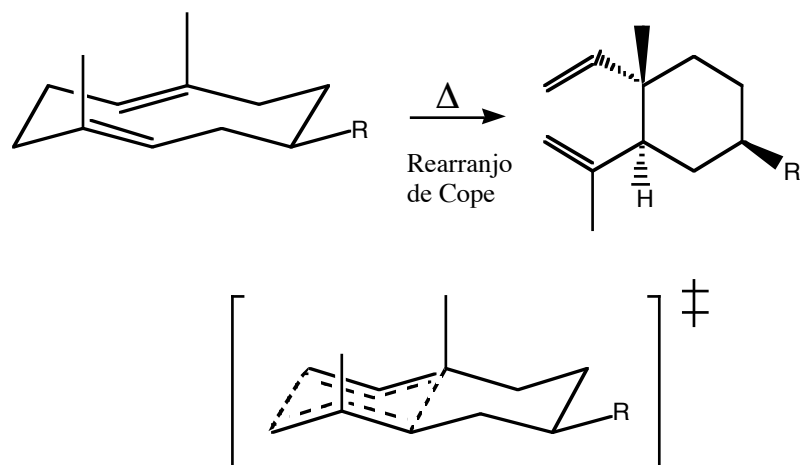
Utilizaram a estrutura de transição *ab initio* STO-3G da reacção do butadieno com etileno. Esta estrutura foi protegida e incorporaram-na no cálculo com MM2. Os substituintes foram então adicionados e a estrutura total foi otimizada. Com este método, os autores puderam prever os resultados da estereoquímica da reacção.

**Tabela I.5.4** - Algumas reacções de Diels-Alder.

Reacção estudada	Estado de transição ou reagentes	Método	Autores	Ref.
Estereosselectividade facial em cicloadições de <i>iso</i> -biciclopentadieno		MM2; cálculos semi-empíricos de ET (MNDO) modelo rígido de ET	Brown, Houk (1985)	102
Estudo das interacções $\pi$ em ésteres dienólicos do ácido <i>O</i> -metil-mandélico		MM2; cálculos de ET <i>ab initio</i> (metileno mais acroleína, 3- 21G); desenvolvimento de parâmetros MM2 para $\alpha$ -alcóxi-ésteres e ésteres vinílicos; modelo rígido de ET	Tucker, Houk, Trost (1987)	103
Reacções de Diels-Alder transanelares de trienonas de 14 membros		MM2; cálculos de ET <i>ab initio</i> (butadieno mais etileno, STO-3G); modelo rígido de ET	Takahashi e col. (1992)	104

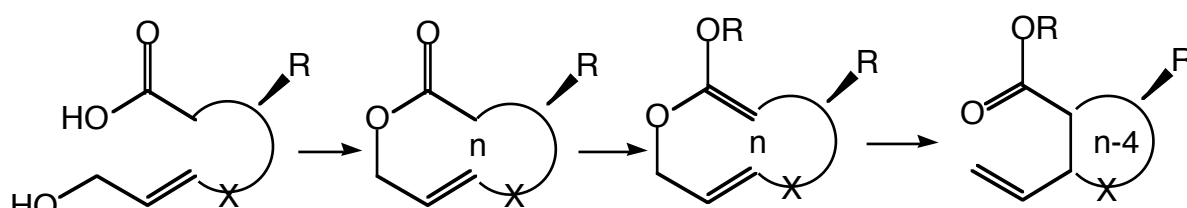
**I.5.5.5 - Rearranjos de Cope e de Claisen**

Em 1979, Terada e Yamamura<sup>105</sup>, usaram a modelação de estados de transição para estudarem a estereoquímica do rearranjo de Cope em germacrenos, como se pode observar no exemplo 1 da tabela I.5.5. Partiram do princípio que os comprimentos das ligações que se estão a quebrar e a formar, são uma média dos valores das ligações nos reagentes e nos produtos. Por este método pode-se, então, determinar as estereoquímicas preferidas, nos três casos estudados pelos autores.



**Esquema I.5.8** - Rearranjo de Cope em germacrenos.

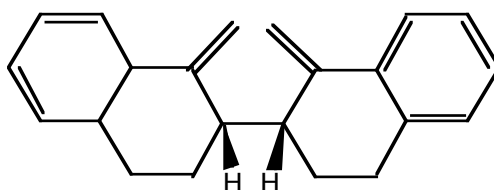
Funk e colaboradores<sup>106</sup>, utilizaram o método MM2<sup>107</sup>, uma versão modificada de MM2, no estudo do rearranjo de Claisen em lactonas macrocíclicas.



**Esquema I.5.9** - Rearranjo de Claisen em lactonas macrocíclicas.

Os cálculos foram feitos com os oxigénios substituídos por carbonos (assinalados com # e \* na 2ª linha da tabela 1.5.5), visto não existirem parâmetros para o oxigénio no estado de transição. As proporções obtidas para os produtos, estão de acordo com os resultados experimentais.

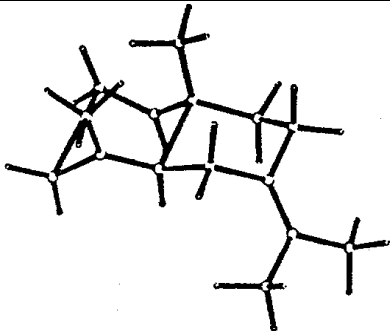
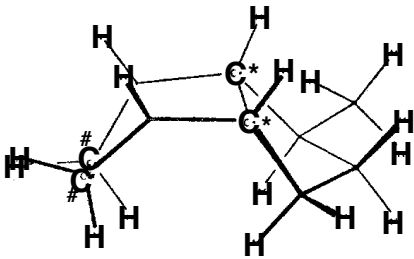
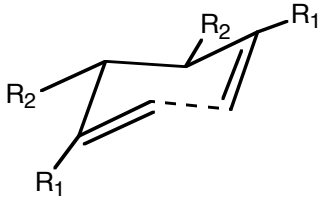
A preferência pela estrutura conformacional em cadeira dos rearranjos de Cope para reacções com compostos do tipo abaixo descrito,



**Figura I.5.5** - Composto utilizado por Shea e colaboradores<sup>108</sup> nos rearranjos de Cope.

foi demonstrada por Shea e colaboradores<sup>108</sup>. As ligações em formação e em quebra foram protegidas com um comprimento fixo de 2 Å, mantendo-se para os outros valores os dados dos reagentes. Os cálculos foram feitos usando os programas MM2 e MACROMODEL<sup>109</sup> para conformêros em cadeira e barco, atribuídos aos estados de transição. Os autores analisaram então, os resultados das diferenças de energias dos estados de transição calculadas e obtidas experimentalmente e concluíram que as interações secundárias das orbitais, não têm influência relevante nos resultados finais. Deduziram depois, que as interações de átomos não ligados, têm uma maior importância na determinação das energias e das conformações dos estados de transição.

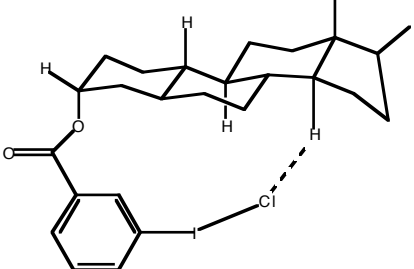
**Tabela I.5.5** - Modelação de estados de transição dos rearranjos de Cope e de Claisen.

Reacção estudada	Estado de transição ou reagentes	Método	Autores	Ref.
Estudos estereoquímicos em germacrenos		MM1; os comprimentos das ligações do ET são a média dos valores dos reagentes e dos produtos; modelo flexível de ET	Terada, Yamamura (1979)	105
Estudo dos rearranjos de Claisen mediante contracção de lactonas macrocíclicas		MMPM; geometria do ET aproximada, usaram a estrutura só com carbonos nos cálculos de ET; modelo rígido de ET	Funk, Abelman, Munger (1986)	106
Rearranjo de Cope; preferência pela conformação em cadeira		MM2/MACROMODEL geometria de ET aproximado, ligações em formação e em quebra com parâmetros fixos	Shea, Stoddard, England, Haffner (1992)	108

### I.5.5.6 - Transferências de hidrogénio

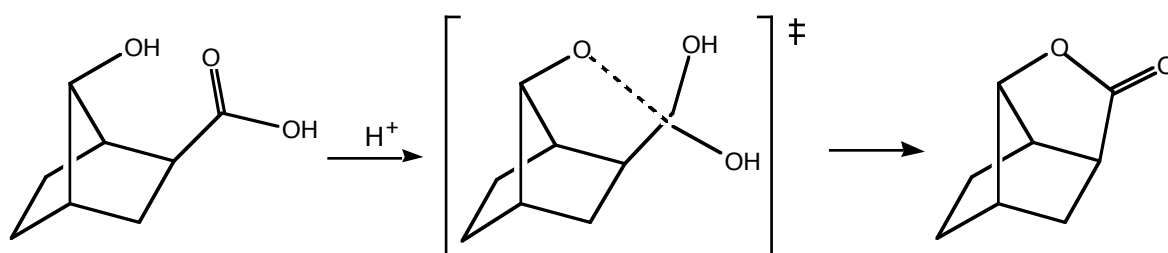
White e Breslow<sup>110</sup> estudaram as fissões intramoleculares de ligações carbono-hidrogénio por átomos de cloro em esteróides ligados a um complexo com iodo radicalar. Para isso utilizaram, como método, a aproximação de estruturas em MM2/MACROMODEL, desenvolvendo então, um modelo flexível, capaz de ter em conta as estereosselektividades observadas experimentalmente. Os melhores resultados foram obtidos quando a interacção C-H--Cl--I tem uma conformação linear. Os autores concluíram então, que a aparente restrição aos ângulos, para os resultados estarem de acordo com os valores experimentais, reflecte, antes de mais, a necessidade de quase todas as colisões serem lineares, em detrimento dos embates não lineares, com vista à molécula adquirir a energia necessária à reacção.

**Tabela I.5.6 - Reacção exemplificativa de transferências de hidrogénio.**

Reacção estudada	Estado de transição ou reagentes	Método	Autores	Ref.
Fissões intramoleculares de ligações carbono-hidrogénio por átomos de cloro complexados com radicais: uma base para cloração directa de esteróides		MM2/MACROMODEL; aproximação ao ET; desenvolvimento de parâmetros; modelo flexível de ET	White, Breslow (1990)	110

### I.5.5.7 - Lactonizações catalisadas por ácidos

Dorigo e colaboradores<sup>111,112</sup>, estudaram as lactonizações de hidróxi-ácidos, catalisadas por ácido, para determinar a influência na reacção de grupos funcionais próximos e, também, das orientações desses grupos.



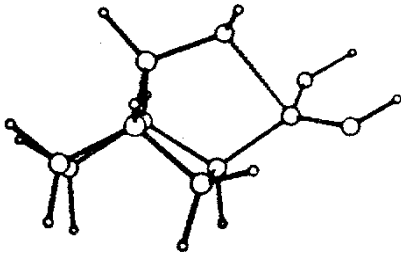
**Esquema I.5.10 - Lactonizações de hidróxi-ácidos em meio ácido.**

Utilizaram cálculos *ab initio* 3-21G, para o ataque da água em ácido fórmico protonado, no intuito de desenvolver um modelo de estado de transição flexível para ser usado em MM2. Este modelo reproduz os valores experimentais de activação de energia, quando se dá a quebra do intermediário tetraédrico e, também, a velocidade de formação do estado de transição. Através destes cálculos, Dorigo e colaboradores concluíram que não existe uma relação directa entre:

- i) o ângulo do ataque nucleófilo e a reactividade de um hidroxi-ácido;
- ii) a distância entre os átomos reaccionais no material de partida e a velocidade da reacção.

Este último ponto foi, no entanto, contestado por Menger e Sherrod, ao concluírem que existe uma relação entre a velocidade da reacção e a distância dos grupos.<sup>113</sup>

**Tabela I.5.7 - Exemplo de cálculo com reacções de lactonização**

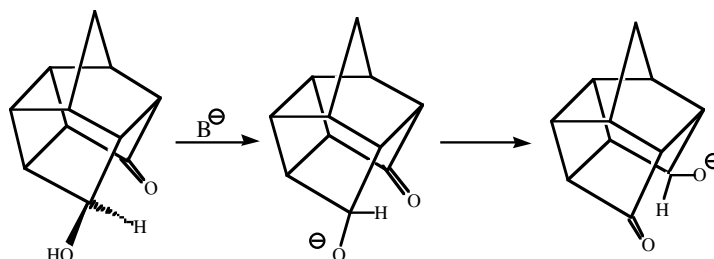
Reacção estudada	Estado de transição ou reagentes	Método	Autores	Ref.
Lactonizações de hidroxi-ácidos catalisadas por ácidos. Estudo do efeito de proximidade na reactividade.		MM2; cálculos <i>ab initio</i> (3-21G) do ET; desenvolvimento de parâmetros; modelo flexível de ET.	Dorigo e col. (1987, 1990)	111 112

#### I.5.5.8 - Adições nucleófilas a carbonilos

Num dos primeiros trabalhos de aplicação de campos de forças em modelação, Houk e Loncharich, Houk e colaboradores<sup>89</sup> utilizaram uma aproximação de um estado de transição, no ataque do anião metílico a ácido glioxílico, tendo como objectivo desenvolver um modelo de MM2 para estudar as induções 1,4- assimétricas. Os cálculos do fenilglioxilato de metilo confirmam a regra de Prelog, visto que o anião do metilo prefere o ataque no lado com menos impedimento, como se pode observar na primeira entrada da tabela I.5.8.

Um outro estudo, mais controverso, foi publicado em 1989 por Sherrod e Menger<sup>114,115</sup> em que utilizavam diversos modelos de campos de força de estados

fundamentais, para reproduzir os resultados experimentais de Watt e colaboradores<sup>116,117</sup>, sobre transferências de hidretos em hidroxicetonas, como a seguir se exemplifica:



**Esquema I.5.11** - Transferências de hidretos em hidroxicetonas.

Referem ainda que o método normalmente usado por Houk, de geometrias 3-21G *ab initio*, falha drasticamente na reprodução das tendências dos valores experimentais. Isto leva Sherrod e Menger a rejeitarem os preceitos básicos da modelação de estados de transição. Uma análise mais aproximada dos valores, revela que apenas a reactividade de um composto falha, ao ser reproduzida pela modelação de estados de transição de Sherrod e Menger.

**Tabela I.5.8** - Algumas reacções de adição nucleófila a carbonilos.

Reacção estudada	Estado de transição ou reagentes	Método	Autores	Ref.
Indução assimétrica 1,4		MM2; cálculos <i>ab initio</i> ; determinação aproximada de ET (anião do metilo mais ácido glicoxílico) modelo rígido de ET	Houk, Loncharich e col.(1986)	89
transferência intramolecular de hidretos		MODEL; cálculos <i>ab initio</i> do ET (3-21G); desenvolvimento de parâmetros (FUDGIT); <sup>113</sup> modelo flexível de ET	Sherrod, Menger (1989, 1990)	114 115

#### I.5.5.9 - Adições radiculares a alkenos

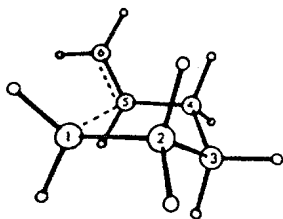
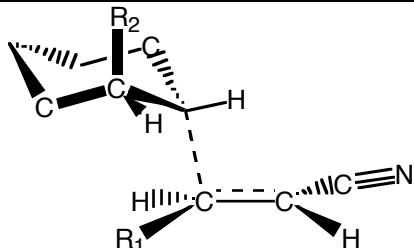
Este é um dos tipos de reacção em que a aplicação de campos de força na modelação de estados de transição, teve mais sucesso. Isto deve-se ao facto de, estas reacções terem estados de transição que estão mais próximos dos reagentes em termos de coordenada da reacção e, também, de terem pouca polaridade.



Um dos primeiros trabalhos remonta a 1985, publicado por Beckwith e Schiesser.<sup>118,119</sup> Utilizaram cálculos semi-empíricos MNDO na determinação dos estados de transição para adições radiculares, intramoleculares, a alcenos. Desenvolveram um modelo com MM2, no qual a parte do radical e os carbonos do alceno são fixos com uma geometria MNDO, sendo depois o resto da estrutura otimizada com MM2. Utilizaram-se os parâmetros dos reagentes, não tendo sido por isso usados quaisquer outros parâmetros ajustáveis. Para eliminar o efeito das falsas interações de átomos não ligados, na energia do estado de transição, fizeram algumas subtrações de interações de alguns átomos e da energia do radical ciclo-hexil, na forma de cadeia aberta. Este modelo reproduz com sucesso as proporções relativas e as régio- e estereoquímicas para uma variedade de radicais alcenilos, alcenilrilos, alcenilvinilos e outros radicais.

Giese, Zipse e colaboradores<sup>120</sup> aplicaram o estudo de campos de forças MM2 da adição de radicais, à estereosseletividade da adição de radicais ciclo-hexil substituídos a alcenos. Os resultados calculados reproduzem as estereosseletividades observadas experimentalmente, o que indica que os efeitos estereoquímicos e torsionais dos cálculos reproduzem eficientemente as realidades experimentais.

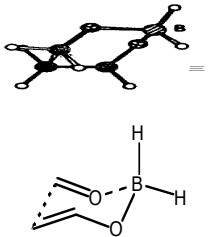
**Tabela I.5.9** - Algumas reacções de adição radicalar a alcenos

Reacção estudada	Estado de transição ou reagentes	Método	Autores	Ref.
Adição alquílica radicalar intramolecular a alcenos		MM2; cálculos semi-empíricos do ET (MNDO); parâmetros dos reagentes; modelo rígido de ET.	Beckwith, Schiesser (1985)	118 119
Adição de radicais ciclo-hexil substituídos a alcenos		MM2; cálculos <i>ab initio</i> do ET (3-21G); desenvolvimento de parâmetros; modelo flexível de ET.	Giese, Zipse e col. (1992)	120

#### I.5.5.10 - Reacções de aldol de enolatos de boro

Esta aplicação dos campos de forças foi usada por Gennari, Paterson e colaboradores<sup>121</sup> na previsão da estereoquímica das reacções de aldol de enolatos de boro. Utilizaram as estruturas dos estados de transição obtidas de cálculos *ab initio* 3-21G, para o desenvolvimento de um modelo flexível de MM2/MACROMODEL da estereoquímica. Os resultados calculados, têm uma boa correlação com os valores obtidos experimentalmente para reacções com borinatos simples de enol *E* e *Z* substituídos, reproduzindo, ainda, a selectividade dos dois lados de ataque do aldeído na reacção com borinatos *Z*-enol quirais.

**Tabela I.5.10** - Exemplo de cálculos com reacções de aldol de enolatos de boro

Reacção estudada	Estado de transição ou reagentes	Método	Autores	Ref.
borinatos simples de enol <i>E</i> e <i>Z</i> substituídos		MM2/MACROMODEL; cálculos <i>ab initio</i> (3-21G) do ET; desenvolvimento de parâmetros; modelo flexível de ET.	Gennari, Paterson e col. (1990)	121

#### I.5.5.11 - Outros trabalhos em modelação de estados de transição

Além dos grupos de reacções desenvolvidos anteriormente, foram estudados outros tipos de reacções que não se enquadram nos tópicos anteriores. Seguidamente, de uma vasta gama possível, exemplificam-se algumas dessas reacções.

Em 1990 Dosen-Micovic, Lorenc e Mihailovic<sup>122</sup> desenvolveram um modelo MM2 de estado de transição, com os comprimentos da ligação em formação fixos, com a finalidade de estudar a catálise ácida do ataque electrófilo transanelar, duma cetona protonada a um alceno. Concluíram que existe uma boa correlação com os valores obtidos experimentalmente, para reacções de sistemas ciclodecanona 19-nor-secosteroideal.

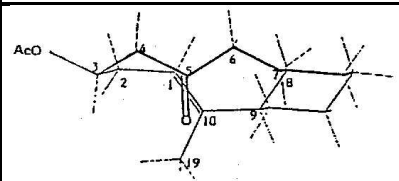
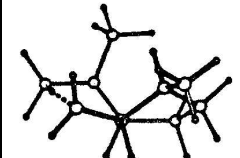
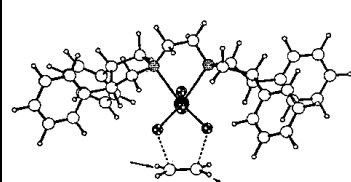
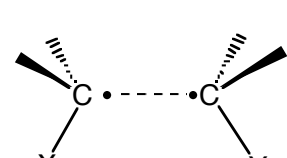
Thomas, Longcharich e Houk<sup>123</sup> usaram cálculos *ab initio* 3-21G, no desenvolvimento de um modelo MM2 para o estudo de reacções *eno* intramoleculares. As geometrias dos átomos do centro activo do estado de transição foram protegidas, e os substituintes foram, em seguida, otimizados. As estereoquímicas previstas, estão de acordo

com os resultados experimentais no caso de enófilos desactivados, não sendo no entanto, concordantes no caso de enófilos activados. Concluíram que a geometria do estado de transição muda significativamente, no caso dos enófilos activados.

Wu, Wang e Houk<sup>124</sup> estudaram a dihidroxidação de alcenos por complexos de diaminas quirais com tetróxido de ósmio. Utilizando MM2, desenvolveram uma geometria simétrica de estado de transição fixo. Este desenvolvimento foi baseado em dados de Raio X e cálculos *ab initio* de sistemas menores. Assim este modelo, reproduz as estereosselektividades observadas experimentalmente, para alguns casos e previsões para muitos outros.

Em 1992, Peyman e Beckhaus publicaram um artigo<sup>125</sup> sobre a dimerização de radicais de carbono. Desenvolveram um campo de forças MM2 variável para estudar o mecanismo global da reacção. Incluíram funções variáveis, dependentes da distância, para ter em conta as mudanças na hibridização da ligação em formação.

**Tabela I.5.11** - Modelação de estados de transição de diversas reacções

Reacção estudada	Estado de transição ou reagentes	Método	Autores	Ref.
Catálise ácida do ataque electrófilo transanelar duma cetona protonada a um alceno		MM2; geometria de ET aproximada; comprimento da ligação em formação fixa.	Dosen-Micovic, Lorenc, Mihailovic (1990)	122
Reacções eno intramoleculares		MM2; cálculos de ET <i>ab initio</i> (3- 21G); desenvolvimento de parâmetros; modelo rígido de ET.	Thomas, Longcharich, Houk (1992)	123
Dihidroxidação de alcenos por complexos de diaminas quirais com tetróxido de ósmio		MM2; aproximação ao ET a partir de estruturas de Raio X e cálculos <i>ab initio</i> mais simples; desenvolvimento de parâmetros; modelo rígido de ET.	Wu, Wang, Houk (1992)	124
Dimerização de radicais livres de carbono		MM2; funções variáveis dependentes da distância e campo de forças variável; desenvolvimento de parâmetros; modelo flexível de ET.	Peyman, Beckhaus (1985)	125

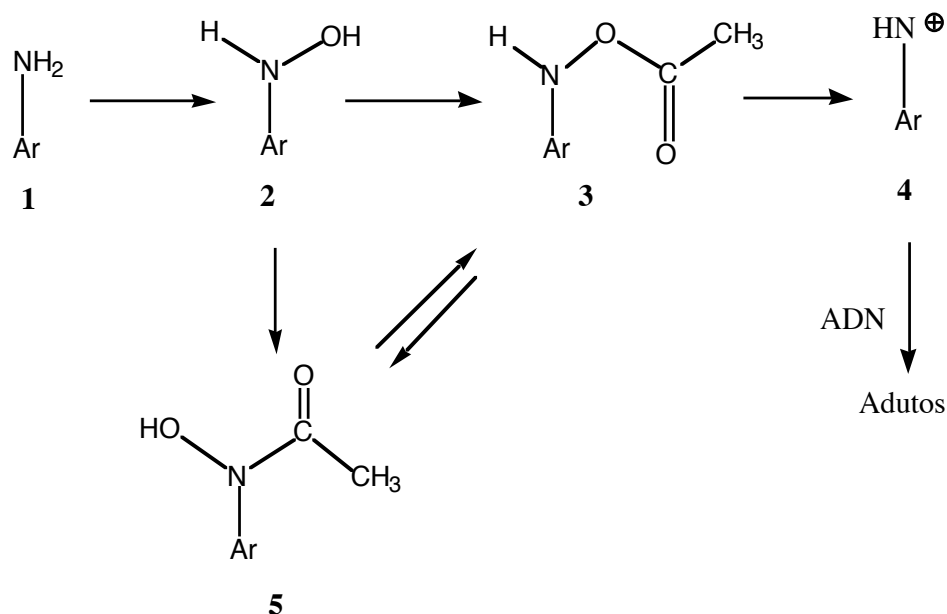
## II - Resultados & Discussão

### II.1 - Estudo teórico do mecanismo em meio básico e neutro da reacção de equilíbrio entre um ácido hidroxâmico e a *O*-acil-hidroxilamina correspondente.

Um dos aspectos mais importantes do combate ao cancro é a sua prevenção. Para isso, é preciso conhecer as causas da indução dum carcinoma, que normalmente tem origens exteriores sob a forma de radiações (UV ou ionizantes) ou produtos químicos, que interferem directa ou indirectamente nas reacções metabólicas do nosso organismo.<sup>126</sup> Estes produtos podem reagir directamente com os tecidos (como alquilantes ou acilantes), ou, após metabolização, tornando-se cancerígenos activos capazes de atacar, como electrófilos fortes, as bases do ADN e ARN.<sup>126</sup>

A importância do estudo da reacção de equilíbrio entre um ácido hidroxâmico e a *O*-acil-hidroxilamina correspondente, é justificada pelo facto de a reacção pertencer a uma "rede" de reacções no nosso organismo que, por diversas vias e devido a variados factores, pode dar origem a compostos cancerígenos.

As aminas aromáticas (**1**), podem sofrer oxidação no fígado por acção das oxidases hepáticas, originando hidroxilaminas (**2**).<sup>127</sup> Estas aminas por esterificação enzimática (envolvendo por exemplo o acetilcoenzima A), produzem as *N*-aril-*O*-acil-hidroxilaminas (**3**),<sup>128,129</sup> que são poderosos agentes cancerígenos. Esta característica deve-se ao facto de formarem facilmente o ião nitrénio (**4**), um electrófilo poderoso, capaz de reagir com inúmeras moléculas biológicas entre as quais as bases do ADN e ARN.<sup>130,131,132,133,135</sup>

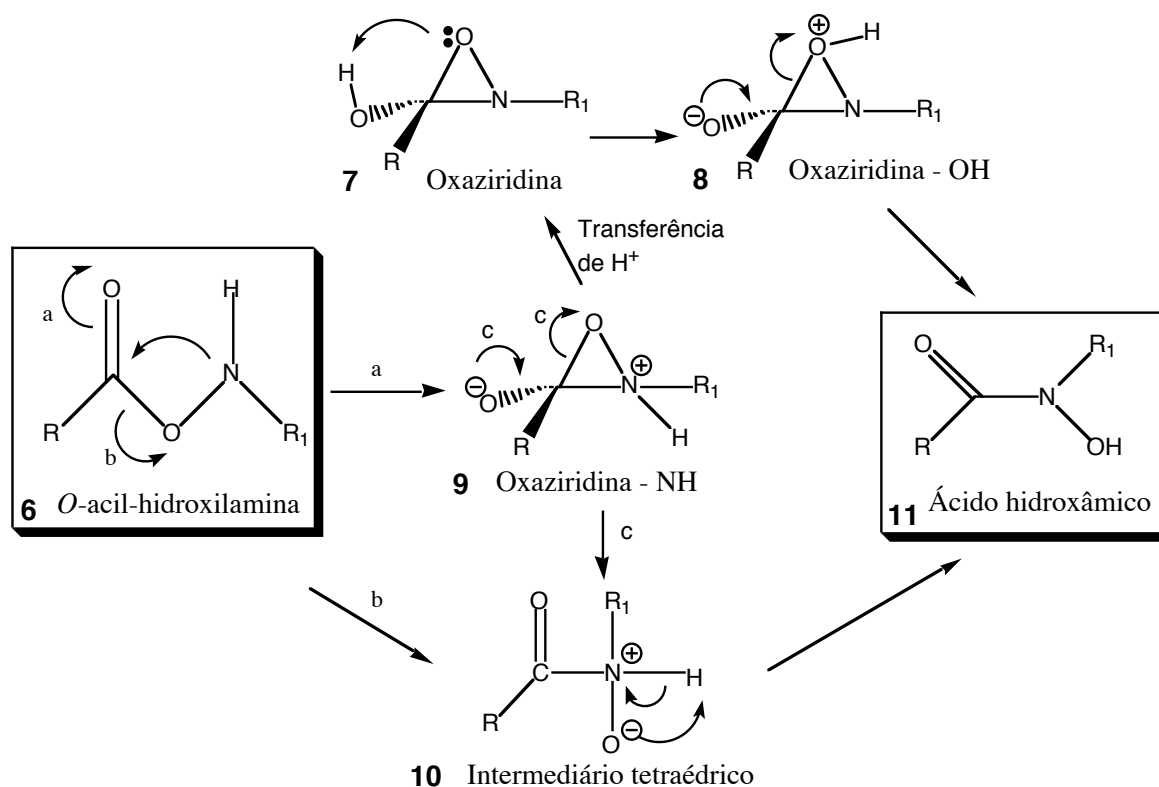


**Esquema II.1.1** - Esquema geral de interacção das espécies em estudo com o ADN.

Para além da possibilidade de formação de ácidos hidroxâmicos por via metabólica, eles podem ainda ser ingeridos sob a forma de medicamentos, pois têm a característica de serem bons quelantes de ferro.<sup>135,136</sup>

As *N*-aril-*O*-acil-hidroxilaminas podem também dar origem a ácidos hidroxâmicos (**5**) por acção de *N*-acetiltransferases.<sup>135</sup> Chegamos então à reacção que é objecto de estudo nesta dissertação: a reacção de equilíbrio entre o ácido hidroxâmico (**5**) e a *N*-aril-*O*-acil-hidroxilamina (**3**).

A conversão de (**5**) em (**3**) pode dar-se por via enzimática<sup>137</sup> tendo anteriormente ainda sido estudados outros mecanismos não enzimáticos: *N*→*O* transacetilação<sup>132</sup> e via uma possível oxaziridina<sup>138</sup> em meio básico. Obtemos assim, a partir de um composto aparentemente inócuo, um produto que tem um papel activo como cancerígeno final<sup>139</sup>(**3**). A conversão é reversível, sendo o mecanismo e a estabilidade dos possíveis intermediários e estados de transição objecto do estudo descrito nesta parte do trabalho.



Compostos **6**, **7**, **8**, **9**, **10** e **11**:

**a** - R=CH<sub>3</sub>    R<sub>1</sub>= Ph

**d** - R=H    R<sub>1</sub>= H

**b** - R=CH<sub>3</sub>    R<sub>1</sub>=*p*-NH<sub>2</sub>Ph

**e** -    R=CH<sub>3</sub>

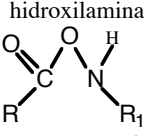
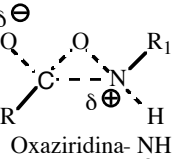
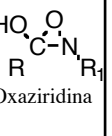
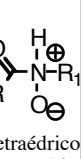
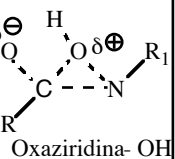
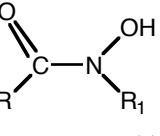
R<sub>1</sub>=C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>

**c** - R=CH<sub>3</sub>    R<sub>1</sub>=*p*-NO<sub>2</sub>Ph

**Esquema II.1.2** - Esquema da transformação da *O*-acil-hidroxilamina em ácido hidroxâmico.

Na tabela seguinte (tabela II.1.1) apresenta-se um resumo dos principais resultados obtidos, nas duas secções seguintes desta dissertação (II.1.1 e II.1.2), para os calores de formação referidos ao estado gasoso, das várias espécies intervenientes na reacção de equilíbrio entre um ácido hidroxâmico e a *O*-acil-hidroxilamina correspondente. São deste modo apresentados os calores de formação para o ácido hidroxâmico, a *O*-acil-hidroxilamina, o intermediário tetraédrico, o intermediário oxaziridina e os dois estados de transição.

**Tabela II.1.1** - Calores de formação (fase gasosa) das espécies principais envolvidas na conversão da *N*-aril-*O*-acilhidroxilamina em ácido hidroxâmico. Utilizou-se como parâmetro de cálculo PM3.

En- tra- da	R	R <sub>1</sub>	coluna 1	coluna 2	coluna 3	coluna 4	coluna 5	coluna 6
			<i>O</i> -acil- hidroxilamina  6	Estado de transição  Oxaziridina- NH 9	Intermediários  Oxaziridina 7	 Tetraédrico 10	Estado de transição  Oxaziridina- OH 8	Ácido hidroxâmico  11
1	CH <sub>3</sub>	Ph	-25,93 (46,93)	21,00	0,45	-0,46	28,28	-15,17 (36,17)
2	CH <sub>3</sub>	<i>p</i> -NH <sub>2</sub> Ph	-25,40 (43,49)	18,09	-1,77	0,77	-	-23,77 (41,86)
3	CH <sub>3</sub>	<i>p</i> -NO <sub>2</sub> Ph	-31,93 (47,02)	15,09	-8,31	-2,63	21,39	-30,88 (45,97)
4	H	H	-47,94 (45,54)	-2,40	-20,63	-22,38	16,05	-48,60 (46,20)
5	CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	-71,74 (41,83)	-29,91	-51,88	-48,09	-17,68	-74,80 (44,89)

Notas à tabela:

Os valores do calor de formação estão expressos em kcal/mol. Na coluna 1, entre parêntesis, estão as diferenças de energia da *N*-aril-*O*-acil-hidroxilamina em relação ao estado de transição da coluna 2. Na coluna 6, entre parêntesis, estão as diferenças de energia do ácido hidroxâmico também em relação ao estado de transição da coluna 2.

A análise da tabela, em particular a comparação da coluna 1, onde se listam os calores de formação para *O*-acil-hidroxilaminas diferentemente substituídas no átomo de azoto, com a coluna 6, dos ácidos hidroxâmicos, permite constatar que para as espécies com substituição aromática (entradas 1, 2 e 3), a *O*-acil-hidroxilamina é mais estável do que o correspondente ácido hidroxâmico. Já quando o substituinte é alifático (entrada 5) se dá o inverso, o mesmo sucedendo para as espécies não substituídas (entrada 4). Tal estará de acordo com a existência de equilíbrio químico entre as espécies, que, embora não seja em geral espectroscopicamente detectável, pode ser responsável por reacções químicas, desde que nelas se consuma uma das espécies em equilíbrio (caso da aziridinação referido mais à frente na secção II.2 desta dissertação).

Os valores entre parêntesis da coluna 1 da tabela II.1.1, referem-se às diferenças de energia entre as *O*-acil-hidroxilaminas (**6**, coluna 1 e esquema II.1.2) e o respectivo estado de transição, correspondente à formação da oxaziridina-NH (**9**, coluna 2 e esquema II.1.2). Verifica-se que estas diferenças de energia são maiores, quando comparadas com os correspondentes valores da coluna 6 da mesma tabela, para as *N*-aril-*O*-acil-hidroxilaminas (entradas 1, 2 e 3). Regista-se contudo, o inverso para as *O*-acil-hidroxilaminas em que R<sub>1</sub> é um ciclo-hexil, ou simplesmente um átomo de hidrogénio.

A inspecção dos calores de formação dos estados de transição da última tabela referida mostram que, tanto para o estado de transição referido como oxaziridina-NH (**9**, coluna 2 e esquema II.1.2), como para o estado de transição referido como oxaziridina-OH (**8**, coluna 5 e esquema II.1.2), os primeiros são globalmente mais estáveis do que os segundos. Tal facto é interessante e será aqui de referir que experimentalmente se verificou um predomínio da protonação das oxaziridinas no átomo de azoto do anel, reflectindo a maior basicidade deste átomo em relação ao átomo de oxigénio do anel.<sup>140</sup>

No que toca aos intermediários oxaziridina (**7**, coluna 3 e esquema II.1.2) e intermediário tetraédrico (**10**, coluna 4 e esquema II.1.2), verifica-se que a estabilidade deste último é superior para o caso de R<sub>1</sub> ser fenil ou hidrogénio, invertendo-se esta situação no caso de R<sub>1</sub> ser *p*-aminofenil, *p*-nitrofenil e ciclo-hexil. Estes dois últimos casos podem ser, no entanto, explicados se verificarmos que o intermediário tetraédrico, possuidor de uma carga positiva no átomo de azoto, tenderá a ser destabilizado por um substituinte electroatractor (tal como o grupo *p*-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>) e por um grupo estereoquimicamente volumoso (tal como o ciclo-hexil), que vai criar impedimento espacial junto ao átomo de azoto do intermediário. Em contrapartida, as correspondentes oxaziridinas registam, para estes últimos casos (ciclo-hexil, *p*-aminofenil e *p*-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>) uma estabilidade adicional em relação ao intermediário tetraédrico, reflectindo porventura uma delicada intervenção de factores estereoquímicos e de ressonância electrónica. Acresce ainda referir, que ambas as oxaziridinas com substituintes aromáticos



mais ou menos dadores de electrões, são as mais instáveis (entradas 1 e 2). Em contrapartida as oxaziridinas com substituintes aromáticos electroatractores (entrada 3) e alifáticos (entrada 5) estabilizam melhor o anel trigonal. Com efeito, o grupo *p*-nitrofenil pode estabilizar o anel reforçando a hibridização  $sp^3$  no átomo de azoto. Quando os substituintes são hidrogénio, o intermediário tetraédrico tem um calor de formação mais baixo que o intermediário oxaziridina, o que reforça a ideia de haver um efeito importante do impedimento estereoquímico no intermediário tetraédrico.

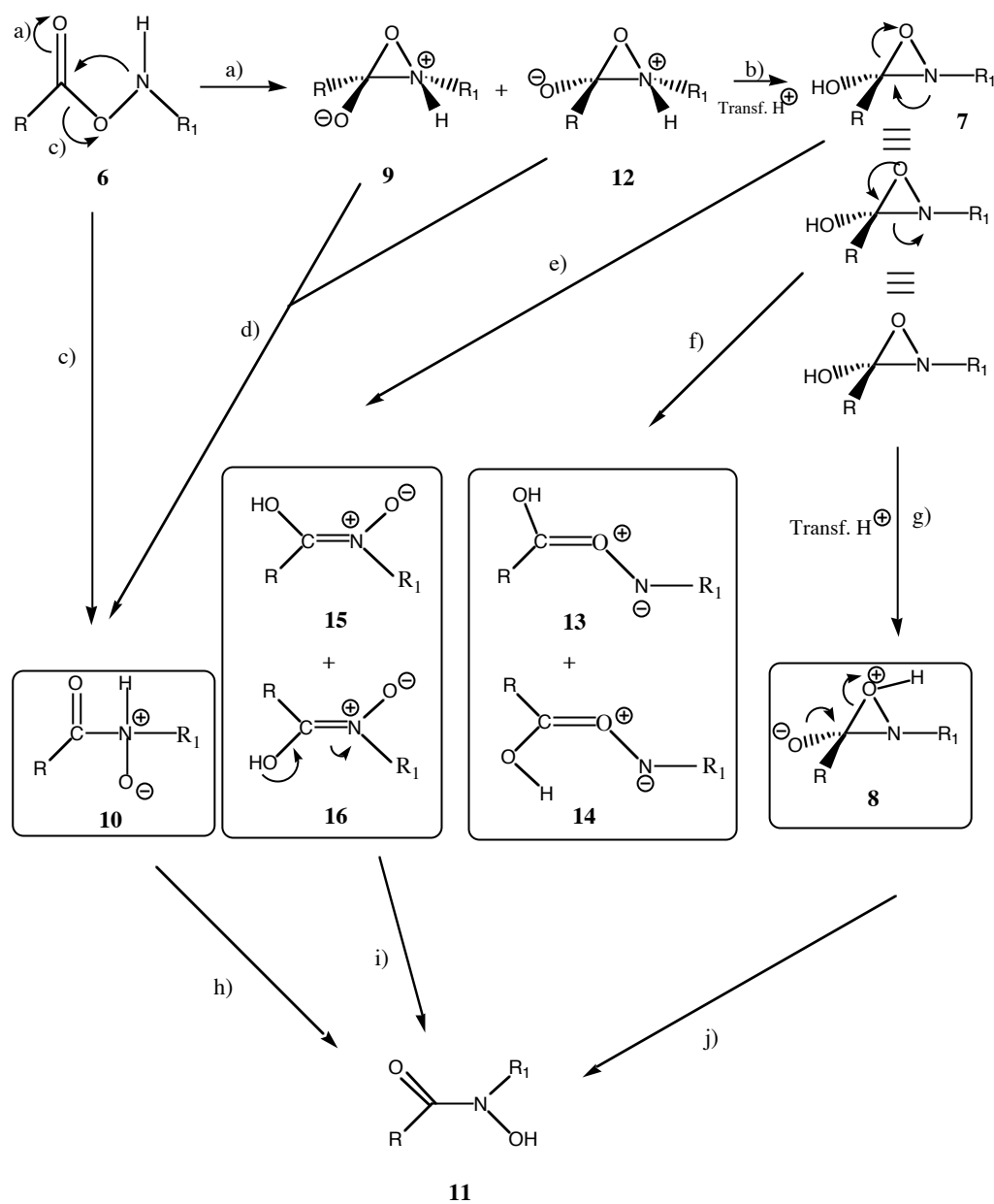
Como se pode observar ainda na tabela II.1.1, a reacção em fase gasosa com a formação de ácido hidroxâmico, parece ser termodinamicamente mais favorável para as hidroxilaminas não aromáticas (entradas 4 e 5), pois conduz a ácidos hidroxâmicos de energia mais baixa em relação aos reagentes (*O*-acil-hidroxilaminas, coluna 1). Verifica-se ainda, pela mesma tabela, que os estados de transição do tipo das oxaziridinas (coluna 2), bem como as próprias oxaziridinas, têm diferenças de energia mais baixas, ou seja, são cineticamente mais favoráveis quando os substituintes são alifáticos (entradas 4 e 5).

### **II.1.1 - Estudo da conversão da *O*-acil-hidroxilamina em ácido hidroxâmico em diferentes meios.**

Determinaram-se os calores de formação dos reagentes, dos intermediários e dos produtos da conversão da *O*-acil-hidroxilamina em ácido hidroxâmico com os substituintes indicados no esquema II.1.2. Esta parte do trabalho, teve como objectivo determinar qual a via mais provável na formação do ácido hidroxâmico, em função da constante dieléctrica do meio.

A interconversão química entre hidroxilaminas *N*-substituídas e os correspondentes ácidos hidroxâmicos encontra-se delineado no esquema II.1.2. Podemos nele distinguir dois tipos de intermediários: o tipo envolvendo um anel trigonal de oxaziridina e outro envolvendo um intermediário tetraédrico no átomo de azoto.

No esquema seguinte (II.1.3), podemos observar com mais pormenor as possíveis vias e mecanismos da conversão da *O*-acil-hidroxilamina em ácido hidroxâmico.



Compostos **6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 e 16:**

**a** - R=CH<sub>3</sub> R<sub>1</sub>=Ph

**b** - R=CH<sub>3</sub> R<sub>1</sub>=*p*-NH<sub>2</sub>Ph

**c** - R=CH<sub>3</sub> ..R<sub>1</sub>=*p*-NO<sub>2</sub>Ph

**d** - R=H R<sub>1</sub>=H

**Esquema II.1.3** - Esquema reaccional das espécies correspondentes às tabelas II.1.2 a II.1.9.

Nas tabelas seguintes (II.1.2 a II.1.7), são apresentados os valores dos calores de formação das espécies (reagentes, intermediários e produtos) do

esquema anterior (esquema II.1.3), para posterior comparação. Utilizaram-se como parâmetros de cálculo PM3 e AM1. Foram utilizados vários substituintes, escolhidos estrategicamente de maneira a que as influências na reacção estejam bem explícitas.

**Tabela II.1.2** - Calores de formação em diversos meios das espécies indicadas no esquema II.1.3.

R=CH <sub>3</sub>		R <sub>1</sub> =Ph		Parâmetro: PM3								
Entrada	ε	6	9	12	10	7	15	16	13	14	8	11
1	78,5	-40,16	-4,31	a	-27,10	-12,05	-26,18	-25,69	-7,78	-8,27	b	-27,73
2	50	-39,65	a	a	-26,72	-11,86	-26,08	-25,26	-7,50	-8,06	b	-27,55
3	30	-39,13	a	a	-20,78	-11,56	-25,79	-25,14	-6,91	-7,55	b	-27,23
4	10	-37,52	7,27	a	-19,79	-10,14	-24,08	-21,11	-4,41	-5,52	b	-25,76
5	1	-25,93	a	a	-0,46	0,45	-6,70	-5,87	11,40	7,39	b	-15,17

otas à tabela:

Os valores do calor de formação são apresentados em kcal/mol.

a — Após a optimização obteve-se um confórmero da molécula **6**.

b — Após a optimização obteve-se um confórmero da molécula **11**.

**Tabela II.1.3** - Calores de formação em diversos meios das espécies indicadas no esquema II.1.3.

R=CH <sub>3</sub>		R <sub>1</sub> =Ph		Parâmetro: AM1						
Entrada	ε	6	10	7	15	16	13	14	8	11
1	78,5	-34,84	-4,16	-0,51	-12,86	-10,72	-1,51	-0,32	a	-27,72
2	50	-34,66	-3,78	-0,36	-12,59	-10,31	-2,70	0,10	a	-25,52
3	30	-34,27	-2,94	-0,08	-12,10	-9,87	-0,21	0,91	a	-25,26
4	10	-32,72	0,30	0,81	-10,34	-7,31	1,35	3,90	-18,37	-23,50
5	1	-20,73	22,84	10,83	5,98	8,72	23,40	23,50	-11,82	-13,51

as à tabela:

Após a optimização das espécies **9** e **12** obteve-se sempre um confórmero da molécula **6**.

Os valores do calor de formação são apresentados em kcal/mol.

a — Após a optimização obteve-se um confórmero da molécula **11**.

No esquema anterior (II.1.3) são referidos para além da *O*-acil-hidroxilamina **6**, do ácido hidroxâmico **11**, do intermediário tetraédrico **10**, e da oxaziridina **7**, os possíveis intermediários oxaziridínicos **9** e **12**, respectivamente de geometria *cis* e *trans* referentes aos substituintes R e R<sub>1</sub>, ligados ao anel trigonal. São ainda referidas as nitronas isoméricas **15** e **16** e outros dois possíveis intermediários **13** e **14**.

Na tabela II.1.2, encontram-se registados os calores de formação para diferentes constantes dieléctricas ( $\epsilon$  varia de 1 a 78,5) dos diversos intermediários mencionados atrás, para a substituição R=CH<sub>3</sub> e R<sub>1</sub>=Ph, e utilizando a parametrização PM3. Na tabela II.1.3 a parametrização é a AM1.

A primeira constatação que podemos fazer é a de que o aumento da constante dieléctrica tem um profundo efeito sobre os calores de formação de todas as espécies estudadas, que surgem mais estabilizadas. Por exemplo (tabela II.1.2), a comparação na coluna de **6**, entre a entrada 5 ( $\epsilon=1$ ) e a entrada 1 ( $\epsilon=78,5$ ) leva a concluir ter havido uma diminuição do calor de formação para a *O*-acil-hidroxilamina **6** de -25,93 para -40,16 kcal/mol, ou seja, com o aumento da constante dieléctrica a espécie tende a ter um calor de formação mais baixo e consequentemente uma maior estabilidade.

Para o correspondente ácido hidroxâmico **11** a mesma variação foi de -15,17 para -27,73 kcal/mol. Esta mesma variação foi constatada para todas as espécies para as quais foi possível calcular os respectivos calores de formação, nomeadamente o intermediário tetraédrico **10**, a oxaziridina **7**, as nitronas **15** e **16** e os dois intermediários **13** e **14**. De notar que a tentativa para calcular o calor de formação do derivado oxaziridínico dipolar **8**, a qualquer valor de  $\epsilon$ , se revelou infrutífera, dado que se obteve apenas a estrutura final **11**.

Já para a oxaziridina dipolar **9**, foi possível obter valores de calor de formação de -4,31 kcal/mol para  $\epsilon$  igual a 78,5 (entrada 1) e 7,27 kcal/mol para  $\epsilon$  igual a 10 (entrada 4). De realçar a estabilidade considerável do intermediário tetraédrico **10** (-27,10 kcal/mol, para  $\epsilon=78,5$ ), comparável à das nitronas **15** e **16** (respectivamente de -26,18 e de -25,69 kcal/mol, para o mesmo  $\epsilon$ ). No que toca

aos derivados carbonílicos **13** e **14** a sua estabilidade em meio aquoso é bastante inferior, a avaliar pelos valores mais elevados dos respectivos calores de formação (-7,78 e -8,27 kcal/mol respectivamente,  $\epsilon=78,5$ ). Verificam-se as mesmas tendências gerais na tabela II.1.3, em que a parametrização é feita com AM1.

Nas tabelas II.1.4 e II.1.5 utilizaram-se como substituintes  $\text{CH}_3/p\text{-NH}_2\text{Ph}$ , em que o aminofenilo funciona como um dador de carga electrónica, capaz de fazer deslocalizações electrónicas e, ao mesmo tempo, pode actuar como um grupo que, devido ao seu tamanho, causa impedimentos estereoquímicos.

**Tabela II.1.4** - Calores de formação em diversos meios das espécies indicadas no esquema II.1.3.

**R=CH<sub>3</sub>      R<sub>1</sub>= *p*-NH<sub>2</sub>Ph      Parâmetro: PM3**

Entrada	$\epsilon$	6	10	7	15	16	13	14	11
1	<b>78,5</b>	-44,42	-28,43	-17,75	-32,93	-32,44	-12,93	-13,19	-40,80
2	<b>50</b>	-41,65	-28,01	-17,09	-32,83	-32,17	-12,65	-12,78	-39,45
3	<b>30</b>	-41,20	-27,24	-16,88	-32,19	-31,44	-11,99	-12,41	-36,69
4	<b>10</b>	-39,17	-23,94	-15,17	-29,65	-28,18	-9,02	-11,59	-33,53
5	<b>1</b>	-25,40	0,77	-1,77	-9,62	-9,59	8,80	5,87	-23,77

Notas à tabela:

Os valores do calor de formação são apresentados em kcal/mol.

Após a optimização das espécies **9** e **12** obteve-se sempre um confórmero da molécula **6**.

Após a optimização da espécie **8** obteve-se sempre um confórmero da molécula **11**.

**Tabela II.1.5** - Calores de formação em diversos meios das espécies indicadas no esquema II.1.3.

R=CH <sub>3</sub>		R <sub>1</sub> = <i>p</i> -NH <sub>2</sub> Ph		Parâmetro: AM1					
Entrada	ε	6	10	7	15	16	13	14	11
1	<b>78,5</b>	-41,17	-11,92	-6,82	-20,93	-18,59	-8,68	-6,00	-32,67
2	<b>50</b>	-41,06	-11,56	-6,71	-20,49	-18,47	-8,13	-5,67	-31,48
3	<b>30</b>	-40,38	-10,64	-5,92	-19,88	-17,66	-7,31	-4,76	-31,07
4	<b>10</b>	-38,35	-6,59	-3,66	-17,11	-14,32	-0,55	-1,27	-28,54
5	<b>1</b>	-21,53	20,66	8,99	3,50	6,02	22,99	23,02	-13,22

Notas à tabela:

Os valores do calor de formação são apresentados em kcal/mol.

Após a optimização das espécies **9** e **12** obteve-se sempre um conformero da molécula **6**.

Após a optimização da espécie **8** obteve-se sempre um conformero da molécula **11**.

Nas tabelas II.1.6 e II.1.7 utilizaram-se como substituintes CH<sub>3</sub>/*p*-NO<sub>2</sub>Ph em que o *p*-nitrofenilo funciona como um electroatractor e é também capaz de fazer deslocalizações electrónicas. Ao mesmo tempo, pode actuar como um grupo que, devido ao seu tamanho, pode causar impedimentos estereoquímicos.

**Tabela II.1.6** - Calores de formação em diversos meios das espécies indicadas no esquema II.1.3.

R=CH <sub>3</sub>		R <sub>1</sub> = <i>p</i> -NO <sub>2</sub> Ph		Parâmetro: PM3					
Entrada	ε	6	10	7	15	16	13	14	11
1	<b>78,5</b>	-67,23	-47,88	-39,25	-51,88	-50,16	-41,20	-39,85	-60,17
2	<b>50</b>	-66,64	-46,89	-38,21	-51,26	-49,57	-40,64	-39,26	-59,33
3	<b>30</b>	-63,88	-45,28	-37,94	-50,34	-47,78	-39,64	-38,50	-58,56
4	<b>10</b>	-59,41	-40,17	-34,42	-46,22	-43,72	-34,76	-34,58	-54,58
5	<b>1</b>	-31,93	-2,63	-8,31	-13,33	-13,58	-2,57	-5,29	-30,88

Notas à tabela:

Os valores do calor de formação são apresentados em kcal/mol.

Após a optimização das espécies **9** e **12**, obteve-se sempre um conformero da molécula **6**.

Após a optimização da espécie **8**, obteve-se sempre um conformero da molécula **11**.

**Tabela II.1.7** - Calores de formação em diversos meios das espécies indicadas no esquema II.1.3.**R=CH<sub>3</sub>      R<sub>1</sub>= *p*-NO<sub>2</sub>Ph      Parâmetro: AM1**

Entrada	ε	6	10	7	15	16	13	14	11
1	<b>78,5</b>	-41,70	-45,91	-5,40	-18,82	-15,82	-15,53	-13,00	-32,59
2	<b>50</b>	-41,31	-7,03	-5,13	-18,01	-15,69	-14,97	-12,53	-32,19
3	<b>30</b>	-40,64	-6,47	-4,60	-17,59	-14,52	-14,07	-7,12	-31,58
4	<b>10</b>	-37,83	-1,48	-2,36	-13,90	-10,54	-8,78	-5,29	-27,73
5	<b>1</b>	-17,18	28,27	15,34	-11,83	14,84	21,90	21,93	-10,17

Notas à tabela:

Os valores do calor de formação são apresentados em kcal/mol.

Após a optimização das espécies **9** e **12**, obteve-se sempre um conformero da molécula**6.**Após a optimização da espécie **8**, obteve-se sempre um conformero da molécula **11**.

Nas tabelas seguintes (II.1.8 e II.1.9), pode-se observar um estudo idêntico aos anteriores, mas com os substituintes H/H. Neste caso, tenta-se "anular" o efeito dos substituintes: efeito estereoquímico do grupo ciclo-hexil e efeito de deslocalização electrónica dos grupos aromáticos. Os substituintes H/H funcionam também como um "branco", ou seja, servem como referência, podendo ser utilizados em comparações com valores obtidos para as espécies com outros substituintes. Agora já foi possível obter os isómeros oxaziridínicos **9** e **12** (neste caso enantiómeros), ao contrário dos casos anteriores em que, após a optimização, se obtinha um conformero da molécula **6**.

**Tabela II.1.8** - Calores de formação em diversos meios das espécies indicadas no esquema II.1.3.

<b>R=H</b>		<b>R<sub>1</sub>=H</b>		<b>Parâmetro: PM3</b>			
Entrada	<b>ε</b>	<b>6</b>	<b>9</b>	<b>12</b>	<b>10</b>	<b>7</b>	<b>11</b>
1	<b>78,5</b>	-61,72	-35,34	-35,89	-51,91	-33,47	-63,39
2	<b>50</b>	-61,70	-34,76	-35,24	-51,31	-33,22	-63,11
3	<b>30</b>	-61,10	-34,72	-33,92	-50,33	-32,77	-62,59
4	<b>10</b>	-59,20	-28,89	a	-45,31	-30,66	-60,78
5	<b>1</b>	-47,39	a	a	-22,38	-20,63	-48,60

Notas à tabela:

Os valores do calor de formação são apresentados em kcal/mol.

Após a otimização da espécie **8**, obteve-se sempre um conformero da molécula **11**.

a— Após a otimização obteve-se um conformero da molécula **6**.

**9** e **12** são enantiômeros, portanto os calores de formação deveriam ser idênticos.

**Tabela II.1.9** - Calores de formação em diversos meios das espécies indicadas no esquema II.1.3.

<b>R=H</b>		<b>R<sub>1</sub>=H</b>		<b>Parâmetro: AM1</b>			
Entrada	<b>ε</b>	<b>6</b>	<b>9</b>	<b>12</b>	<b>10</b>	<b>7</b>	<b>11</b>
1	<b>78,5</b>	-64,95	-32,92	-32,74	-46,44	-34,44	-64,34
2	<b>50</b>	-64,65	-32,49	-32,01	-46,58	-34,25	-64,22
3	<b>30</b>	-62,18	a	-31,57	-45,41	-33,91	-63,71
4	<b>10</b>	-62,18	a	a	-40,28	-32,37	-61,36
5	<b>1</b>	-48,65	a	a	-11,44	-20,65	-49,44

Notas à tabela:

Os valores do calor de formação são apresentados em kcal/mol.

Após a otimização da espécie **8**, obteve-se sempre um conformero da molécula **11**.

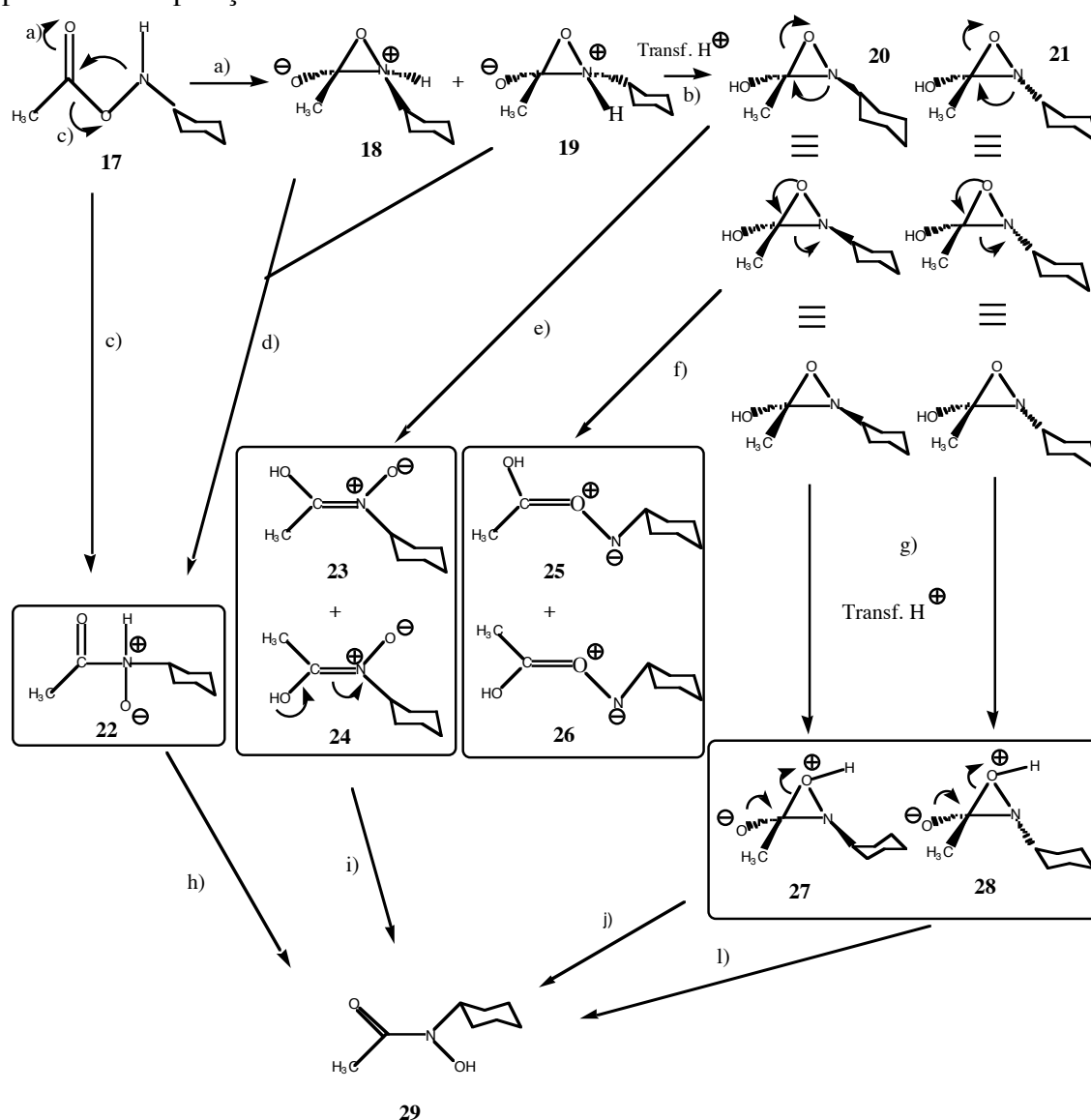
a— Após a otimização obteve-se um conformero da molécula **6**.

**9** e **12** são enantiômeros, portanto os calores de formação deveriam ser idênticos.



Para efeitos de verificação do rigor do método optou-se por calcular a energia dos dois enantiómeros **9** e **12** de uma forma independente (devendo então ter energias iguais). Verificou-se que a diferença de calores de formação era inferior a 1 kcal/mol.

No esquema e tabelas seguintes (II.1.10 e II.1.11), pode-se observar um estudo idêntico aos anteriores, mas em que se considerou os dois isómeros da oxaziridina com os substituintes CH<sub>3</sub>/ciclo-hexil. Neste caso, procurou-se estudar o efeito stereoquímico do grupo ciclo-hexil e não, como anteriormente, o efeito de deslocalizações electrónicas. Foram também calculados os calores de formação das diferentes espécies (reagentes, intermediários e produtos) para posterior comparação.



**Esquema II.1.4** - Esquema reacional das espécies correspondentes às tabelas II.1.10 e II.1.11.

**Tabela II.1.10** - Calores de formação em diversos meios das espécies indicadas no esquema II.1.4.

**R=CH<sub>3</sub>      R<sub>1</sub>= Ciclo-hexil      Parâmetro: PM3**

Entrada	ε	17	22	20	21	23	24	25	26	29
1	<b>78,5</b>	-85,23	-79,29	-61,45	-61,12	-72,99	-69,07	-51,87	-53,88	-82,98
2	<b>50</b>	-85,01	-70,00	-61,33	-60,96	-72,55	-68,75	-51,63	-53,71	-82,84
3	<b>30</b>	-84,72	-69,49	-61,12	-60,68	-75,67	-68,14	-51,20	-53,38	-82,51
4	<b>10</b>	-83,38	-66,97	-59,99	-59,38	-70,44	-70,31	-49,31	-51,71	-81,23
5	<b>1</b>	-74,80	-48,09	-51,88	-49,55	-58,09	-55,35	-36,95	-40,83	-71,74

Notas à tabela:

Os valores do calor de formação são apresentados em kcal/mol.

Após a otimização das espécies **18** e **19**, obteve-se sempre um confórmero da molécula **17**.

Após a otimização das espécies **27** e **28**, obteve-se sempre um confórmero da molécula **29**.

**Tabela II.1.11** - Calores de formação em diversos meios das espécies indicadas no esquema II.1.4.

**R=CH<sub>3</sub>      R<sub>1</sub>= Ciclo-hexil      Parâmetro: AM1**

Entrada	ε	17	22	20	21	23	24	25	26	29
1	<b>78,5</b>	-87,11	-64,43	-56,57	-56,37	-72,66	-69,07	-53,54	-43,12	-83,87
2	<b>50</b>	-86,78	-64,22	-56,44	-56,23	-69,45	-68,75	-51,31	-43,02	-83,70
3	<b>30</b>	-86,43	-63,50	-56,20	-55,86	-70,64	-68,15	-52,92	-42,53	-83,38
4	<b>10</b>	-84,84	-60,67	-54,93	-54,87	-66,75	-70,32	-49,52	-40,48	-81,97
5	<b>1</b>	-77,93	-41,03	-45,98	-46,05	-58,09	-55,35	-27,00	-27,14	-72,39

Notas à tabela:

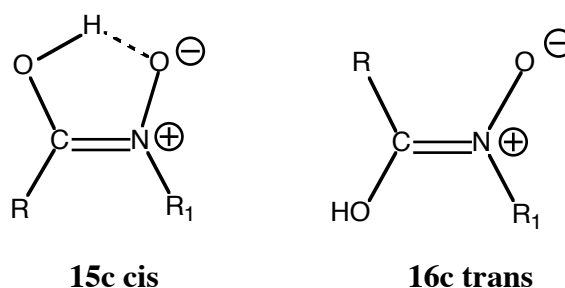
Os valores do calor de formação são apresentados em kcal/mol.

Após a otimização das espécies **18** e **19**, obteve-se sempre um confórmero da molécula **17**.

Após a otimização das espécies **27** e **28**, obteve-se sempre um confórmero da molécula **29**.

Da análise das tabelas anteriores II.1.4/II.1.5, II.1.6/II.1.7, II.1.8/II.1.9 e I.1.10/II.1.11, a primeira constatação que podemos fazer é a de que o aumento da constante dielétrica, continua a ter efeito sobre os calores de formação de todas as espécies estudadas, que surgem com um calor de formação menor, ou seja, a estabilização é maior. Este facto já se tinha verificado nas tabelas II.1.2/II.1.3.

De notar ainda que a introdução de um grupo NO<sub>2</sub> (tabela II.1.6), na posição *para* do anel benzénico de R<sub>1</sub> se continua a revelar estabilizante à medida que  $\epsilon$  aumenta, quer da espécie **6c** em relação a **11c**, quer em relação aos outros intermediários considerados **10c**, **7c**, **15c** e **16c** (ver esquema II.1.3). Em particular a constatação de que a nitrona **15c** é mais estável do que o isómero **16c** ao longo de toda a série estudada, poderá indicar a presença de uma ponte de hidrogénio intramolecular naquela espécie, impossível de surgir em **16c**:



**Figura II.1.1** - Nitronas *cis* e *trans*.

Analisando as diferenças do calor de formação do reagente **6** (**17** para o substituinte ciclo-hexil, ver esquemas II.1.3 e II.1.4) com o intermediário oxaziridínico **7** (**20** e **21** para o substituinte ciclo-hexil) e com intermediário tetraédrico **10** (**22** para o substituinte ciclo-hexil), verifica-se o seguinte:

- as energias da reacção do intermediário tetraédrico, são para valores maiores de  $\epsilon$  e para todos os substituintes, sempre mais baixas que para o intermediário oxaziridínico **7**, o que parece indicar que a reacção se dá mais facilmente em meios polares pela via do intermediário tetraédrico. Para a fase gasosa ( $\epsilon=1$ ), verifica-se o contrário, ou seja, as energias da reacção têm valores mais baixos para o intermediário oxaziridínico;

- comparando as diferenças anteriores para o intermediário tetraédrico entre os vários grupos substituintes, observa-se que os valores são mais baixos quando o substituinte é dador de electrões, como o *p*-NH<sub>2</sub>Ph, o Ph e o ciclohexil, pois a carga negativa fornecida estabiliza o intermediário tetraédrico que tem carga positiva no azoto. Isto verifica-se para meios polares em que o intermediário tetraédrico é mais estável. Se o meio for pouco polar, as diferenças para os vários grupos substituintes não são significativas. Já para o caso do intermediário oxaziridínico, as diferenças não são significativas para os diferentes meios, pois a oxaziridina é pouco polar. Isto vem confirmar a hipótese de estabilização do azoto positivo do intermediário tetraédrico;

- as diferenças do reagente para o intermediário tetraédrico, são sempre menores para solventes mais polares em todos o substituintes. Por outro lado, as diferenças do reagente para o intermediário oxaziridínico são sempre mais altas para solventes mais polares.

Ao afirmar-se que uma reacção é termodinamicamente favorável, significa que os produtos têm um calor de formação mais baixo do que as moléculas que lhe dão origem, os reagentes (controle termodinâmico). Por outro lado, a diferença de energia do reagente para o estado de transição ao ter um valor mais baixo, torna a reacção mais rápida (controle cinético).

Tendo em conta as diferenças dos calores de formação obtidos com a optimização da geometria das moléculas **6**, **7** e **11** e a estabilidade de **9**, **12**, **10** e **8**, (ver esquema II.1.3) além da hipótese da reacção se dar via oxaziridina, considerámos também, a hipótese de o mecanismo se dar através de um intermediário tetraédrico. Podemos agora considerar a possibilidade de existir um mecanismo misto, ou seja, nesta reacção existiria um primeiro intermediário, a oxaziridina protonada no azoto, que se transforma, em seguida, no intermediário tetraédrico e depois nos produtos (percursos a) e d), no esquema II.1.3).

Segundo os resultados obtidos (ver esquemas II.1.3 e II.1.4) em solventes mais polares, existe provavelmente, um mecanismo intramolecular síncrono com

formação dum intermediário tetraédrico **10** (ou **22**), que pode ou não passar por uma oxaziridina. Isto é confirmado pelo facto de que em quase todos os casos em que o solvente é apolar (ver tabelas II.1.2-II.1.11, entradas 1, 2, 3 e 4) o intermediário tetraédrico é mais estável do que a correspondente oxaziridina neutra **7** (ou **20/21**), ou seja, tem um calor de formação mais baixo. A preferência por esta via é explicada pelo facto de o intermediário tetraédrico ser mais polar, logo será mais estável em meios polares. Por este percurso (vias c e h dos esquemas II.1.3 e II.1.4), em solventes polares a reacção deverá passar prioritariamente por um intermediário mais estável (**10** ou **22**) que a oxaziridina (**7** ou **20**). Por outro lado, quando o solvente é pouco polar (ver tabelas II.1.2-II.1.11, entrada 5), a via da oxaziridina é mais estável na maioria dos casos. Isto pode ser explicado pelo facto de a oxaziridina ser um intermediário menos polar que o intermediário tetraédrico e ser mais estável em meios pouco polares. Outro factor que é determinante para a discussão dos intermediários mais prováveis, é a energia de activação em relação aos estados de transição.

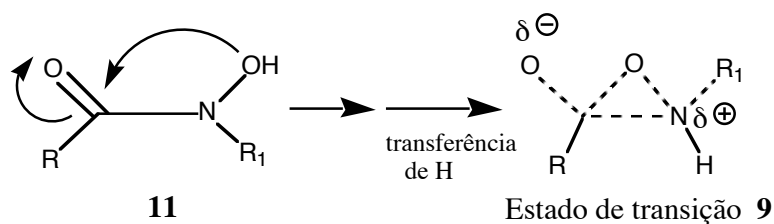
Verifica-se ainda que **8** e **27/28** também não têm uma estabilidade bem definida, pois ao tentar otimizar a geometria obtêm-se os produtos **11** e **29**, respectivamente. Caso idêntico acontece com **9/12** e **18/19**, pois ao otimizar-se a sua estrutura, obtêm-se de novo os correspondentes reagentes **6** e **17**. Isto verifica-se para os vários substituintes estudados e com o uso de diferentes parâmetros de cálculo (AM1 e PM3). No entanto quando R,R<sub>1</sub>=H (tabelas II.1.8 e II.1.9), **9** e **12** são relativamente estáveis, ao contrário dos casos em que R<sub>1</sub> é aromático.

Ao comparar as energias dos ácidos hidroxâmicos (**11**) com as das *O*-acil-hidroxilaminas diferentemente substituídas no átomo de azoto (**6**), verifica-se que estas últimas têm calores de formação mais baixos, logo são mais estáveis (tabelas II.1.2 a II.1.7). No caso dos substituintes serem o R=CH<sub>3</sub> e R<sub>1</sub>=ciclohexil, (tabelas II.1.10 e II.1.11), os resultados são inversos, sendo o ácido hidroxâmico (**29**) mais estável, embora a diferença de calores de formação do ácido hidroxâmico (**29**) em relação ao composto inicial (**17**), não seja apreciável.

Tentou-se ainda determinar o calor de formação para o ácido hidroxâmico (**11d**, esquema II.1.3 e  $R, R_1=H$ ) com ponte de hidrogénio entre o OH e o carbonilo, para testar a existência de outro mínimo devido à ponte de hidrogénio. No entanto os cálculos optimizaram a molécula de modo a obter-se esta com os oxigénios em posições opostas, como acontece nas moléculas com os outros substituintes em estudo. Contudo estes resultados deverão ser apreciados com cautela, dado que estaremos aqui perante uma situação em que o programa de computação usado, e a respectiva parametrização, não teria a sensibilidade adequada para a detecção de um mínimo com ponte de hidrogénio intramolecular, bem conhecida experimentalmente.

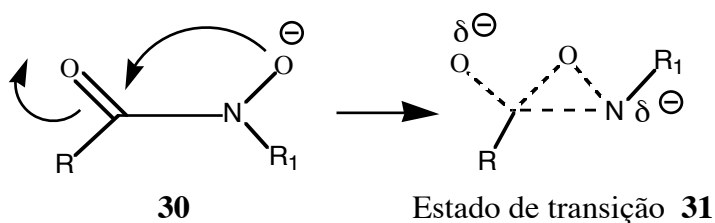
### II.1.2 - Determinação e optimização de estados de transição do equilíbrio entre a *O*-acil-hidroxilamina e o correspondente ácido hidroxâmico.

Nesta parte do trabalho, estudou-se o estado de transição **9** da reacção para os diversos substituintes em estudo:



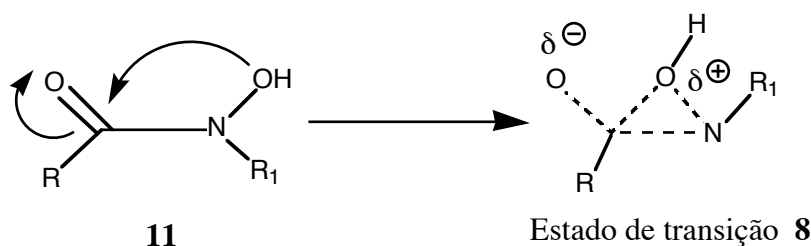
**Esquema II.1.5** - Transformação do ácido hidroxâmico **11** no estado de transição **9**.

Determinou-se, ainda, o estado de transição para a reacção com o composto ionizado:



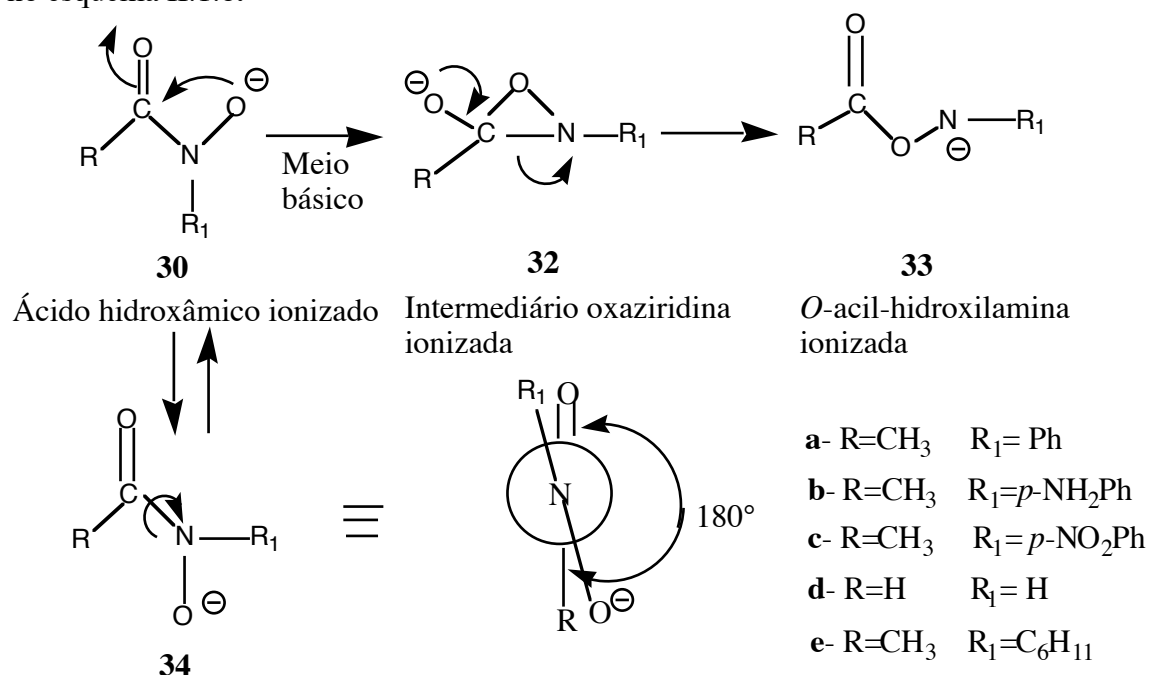
**Esquema II.1.6** - Transformação do hidroxamato **30** no estado de transição **31**.

e para outro estado de transição possível:



**Esquema II.1.7** - Transformação do ácido hidroxâmico **11** no estado de transição **8**.

O estudo do estado de transição **31** foi feito simulando um meio básico, ionizando o ácido hidroxâmico, pois deste modo é facilitado o estabelecimento do equilíbrio. Pretende-se através do estudo dos reagentes, intermediários e produtos determinar qual o sentido preferencial da reação, ou seja, consoante a sua estabilidade, se é maior a preponderância dos produtos ou dos reagentes. Determinaram-se também os calores de formação dos hidroxamatos com uma rotação de 180° (**30** e **34**, esquema II.1.8), para ter em conta a possível contribuição dos momentos dipolares para a estabilidade dos aniões. Estudaram-se as diferentes espécies com os diversos grupos substituintes, como se descreve no esquema II.1.8.



**Esquema II.1.8** - Esquema da conversão do ácido hidroxâmico em *O*-acil-hidroxilamina em meio básico.

Começou-se, então, por determinar os calores de formação dos vários reagentes, intermediários e produtos da reacção em fase gasosa. Os substituintes são os mesmos do ponto anterior deste capítulo, de modo a que a comparação directa se possa fazer.

**Tabela II.1.12** - Calores de formação (fase gasosa) dos componentes da conversão do ácido hidroxâmico em *O*-acil-hidroxilamina em meio básico (esquema II.1.8).

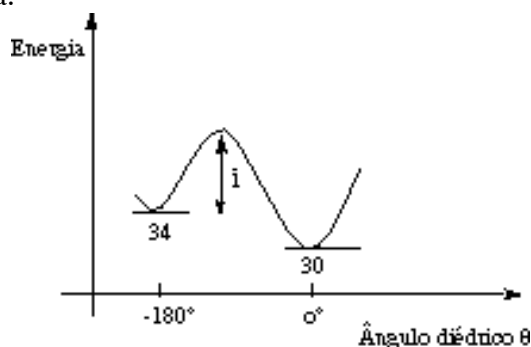
Entrada	R	R <sub>1</sub>	Parâmetro	30	34	32	33	Δ (30-33)
1	CH <sub>3</sub>	Ph	PM3	-42,64	-33,79	-52,77 *	-45,24	2,6
			AM1	-30,69	-35,73	-53,87*	-36,20	5,51
2	CH <sub>3</sub>	<i>p</i> -NH <sub>2</sub> Ph	PM3	-44,27	-35,73	-53,87*	-46,49	2,22
			AM1	-29,75	-23,63	-31,17*	-36,33	6,85
3	CH <sub>3</sub>	<i>p</i> -NO <sub>2</sub> Ph	PM3	-68,70	-66,43	-84,56*	-78,03	9,33
			AM1	-43,03	-37,12	-61,60	-58,46	15,39
4	H	H	PM3	-60,61	-51,01	-37,77	-48,39	-12,22
			AM1	-57,97	-51,34	-33,77	-34,07	-25,9
5	CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	PM3	-85,03	-80,81	-82,61*	-75,86	-9,17
			AM1	-82,32	-79,17	-53,38	-72,38	-9,99

Notas à tabela:

\* - A distância entre C e N obtida é cerca de 2,35 Å.

Os valores do calor de formação são apresentados em kcal/mol.

Analisando a tabela II.1.12, verifica-se, em primeiro lugar, que se obtêm diferentes conformémeros do ácido hidroxâmico conforme se parte de um ângulo diédrico ( $\theta$ ) entre as ligações C-CH<sub>3</sub> e N-OH (ângulo diédrico de OCNO) de 0° ou 180°. O programa (ver figura II.1.2) não ultrapassa a barreira energética (i) para a partir de **34**, chegar a outro mínimo de energia **30**, um conformémero de menor energia.

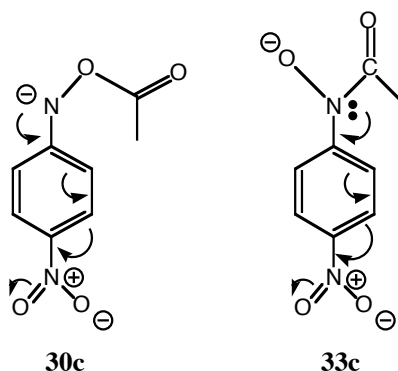


**Figura II.1.2** - Gráfico com mínimos de energia do ácido hidroxâmico ionizado.



A *N*-fenil-oxaziridina ionizada **32** (entrada 1), a *N*-(*p*-aminofenil)-oxaziridina ionizada (entrada 2) e as outras espécies assinaladas com asterisco na mesma coluna não têm exactamente as geometrias esperadas, pois o programa ao otimizar os aniões origina uma ligação C-N do anel oxaziridínico com 2,35 Å. A optimização com AM1 do anião da *N*-ciclo-hexil-oxaziridina (entrada 5) e o da *N*-(*p*-nitrofenil)-*O*-acetil-oxaziridina (entrada 3) conduz a uma estrutura com uma ligação C-N mais curta e portanto mais perto dos valores experimentais (cerca de 1,5 Å), o anião da oxaziridina com R=H e R<sub>1</sub>=H (entrada 4) é optimizado normalmente com PM3 e AM1, sendo a ligação C-N de 1,51 Å.

Verifica-se que os aniões das hidroxilaminas aromáticas ionizadas (**33**; entradas 1, 2 e 3) têm uma estabilidade superior aos hidroxamatos respectivos (**30/34**), o que indica que a reacção de transacetilação de N→O, termodinamicamente se dá com facilidade, pois conduz a produtos mais estáveis. A maior estabilidade dos aniões das hidroxilaminas aromáticas *O*-aciladas é, talvez, devida à estabilização adicional por efeito da deslocalização da carga negativa do azoto, ao longo do sistema de orbitais π do anel aromático. No caso dos hidroxamatos aromáticos correspondentes, não existe no azoto uma carga negativa com possibilidade de uma deslocalização π. De entre os hidroxamatos aromáticos (**30**; entradas 1, 2 e 3) o mais estável é o que tem como substituinte do anel, o grupo nitro, pois aqui existe deslocalização do par electrónico do azoto pelo anel aromático. Igual conclusão se retira para o anião da *O*-acetil-hidroxilamina *N*-substituída em que o anião com o grupo nitro se revela como o mais estável (**33**; entrada 3):



**Figura II.1.3** - Aniões da *O*-acetil-hidroxilamina *N*-aril-substituída **30c** e do correspondente hidroxamato **33c**.

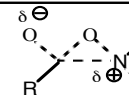
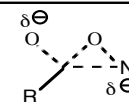
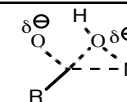
Verifica-se que, no caso de os substituintes não serem aromáticos, os hidroxamatos (**30/34**; entradas 4 e 5) têm um calor de formação menor que os respectivos aniões da *N*-alquil-*O*-acetil-hidroxilaminas (**33**; entradas 4 e 5), pois neste caso, já não existe estabilização possível por deslocalização da carga negativa por um anel aromático.

Determinaram-se em seguida (ver tabela II.1.13) os calores de formação dos diversos estados de transição em fase gasosa. Estudaram-se três estados de transição:

- o primeiro neutro;
- o segundo formado num meio polar;
- e ainda um terceiro estado de transição possível, em que o protão, está agora ligado ao oxigénio do anel da oxaziridina (em vez de estar no azoto).

Depois calculou-se a energia de reacção para cada estado de transição referido atrás, ou seja, a diferença de energias entre o estado de transição e o correspondente reagente. Apresentam-se ainda os valores da frequência imaginária, que é uma confirmação da existência do estado de transição.

**Tabela II.1.13** - Calores de formação ( $\Delta H_f$ ), diferença dos calores de formação para os ácidos hidroxâmicos (**11** e **30**) e frequências imaginárias dos vários estados de transição estudados (ver esquemas II.1.5, II.1.6 e II.1.7).

Entrada	Estados de transição		 9	 31	 8						
	R	R <sub>1</sub>	( $\Delta H_f$ ) <sub>9</sub>	( $\Delta H_f$ ) <sub>9</sub> - ( $\Delta H_f$ ) <sub>11</sub>	freq. imagin.	( $\Delta H_f$ ) <sub>31</sub>	( $\Delta H_f$ ) <sub>31</sub> - ( $\Delta H_f$ ) <sub>30</sub>	freq. imagin.	( $\Delta H_f$ ) <sub>8</sub>	( $\Delta H_f$ ) <sub>8</sub> - ( $\Delta H_f$ ) <sub>11</sub>	freq. imagin.
1	CH <sub>3</sub>	Ph	20,99	36,16	-560,30	-10,19	32,45	-419,20	28,28	43,45	-299,20
2	CH <sub>3</sub>	<i>p</i> -NH <sub>2</sub> Ph	18,09	41,86	-553,62	-18,50	25,77	-417,67	a	a	a
3	CH <sub>3</sub>	<i>p</i> -NO <sub>2</sub> Ph	15,09	45,97	-572,63	a	a	a	21,39	52,27	-577,63
4	H	H	-2,40	46,02	-596,52	Epímeros -28,60 -34,24	Epímeros 32,01 26,37	Epímeros -416,00 -397,86	16,05	64,65	-434,56
5	CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	-30,24	44,56	-545,07	-52,61	32,42	-405,27	-17,68	57,12	-503,08

Notas à tabela:

a - a optimização não conduziu a nenhuma estrutura de estado de transição.

Os valores do calor de formação são apresentados em kcal/mol.

Simulou-se o cálculo em fase gasosa.

Na entrada 4 do estado de transição **31** existem epímeros devido à posição do grupo R<sub>1</sub> no azoto.

Segundo os cálculos, as energias de reacção ou seja, as diferenças de energias dos estados de transição **9** para o reagente **11** (meio neutro, ver tabela II.1.13) obtidas, têm um valor mais baixo se os substituintes forem CH<sub>3</sub>/Ph (entrada 1) e CH<sub>3</sub>/*p*-NH<sub>2</sub>Ph (entrada 2). Observa-se ainda que, no caso de os substituintes serem CH<sub>3</sub>/ciclo-hexil, têm valores intermédios da diferença de energia. Os valores da energia de reacção são mais altos para os substituintes H/H (entrada 4) e CH<sub>3</sub>/*p*-NO<sub>2</sub>Ph (entrada 3). Estes resultados podem ser explicados devido à estabilização do anel oxaziridínico (que tem carga positiva no azoto), pois os três primeiros pares de substituintes são considerados dadores electrónicos, embora o CH<sub>3</sub>/ciclo-hexil tenha uma acção menos intensa (como aliás se confirma pelos resultados).

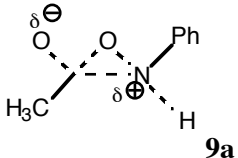
Para o outro estado de transição neutro **8**, continua a verificar-se o efeito do grupo dador de electrões, com diferenças (energias de reacção) entre os substituintes, dentro da mesma ordem de grandeza do estado de transição **9**.

Analizando agora o estado de transição aniónico **31**, verifica-se que, como já não existe uma carga positiva no azoto, os substituintes electrodadores não estabilizam o estado de transição.

Observa-se ainda, que, as energias de reacção dos estados de transição **9**, são mais baixas do que as dos estados de transição **8**, o que leva a concluir que a reacção em meio neutro passa preferencialmente pelo estado de transição **9**. Conclui-se também que o estado de transição aniónico **31** é energeticamente mais favorável que o correspondente em meio neutro, pois a energia de reacção é menor.

Em seguida estudou-se a variação dos calores de formação do estado de transição **9a** com a variação da polaridade do meio:

**Tabela II.1.14** - Estudo da variação dos calores de formação do estado de transição **9a** com a constante dielétrica do meio. Os valores apresentados referem-se ao estado de transição em que R=CH<sub>3</sub> e R<sub>1</sub>=Ph. Entre parêntesis, observam-se as frequências imaginárias correspondentes (ver esquemas II.1.3 e II.1.5).

Entrada	$\epsilon$	 <b>9a</b>	Calor de formação de <b>11a</b> / diferença entre calores de formação de <b>9a</b> e do ácido hidroxâmico <b>11a</b>	Calor de formação de <b>6a</b> / diferença entre calores de formação de <b>9a</b> e da <i>O</i> -acil-hidroxilamina <b>6a</b>
1	78,5	-2,66 (-542,39)	-27,73 / 25,07	-40,16 / 37,50
2	50	-2,29 (-546,07)	-27,55 / 25,26	-39,65 / 37,36
3	30	1,54 (-547,29)	-27,23 / 28,77	-39,13 / 40,67
4	10	1,55 (-540,03)	-25,76 / 27,31	-37,52 / 39,07
5	1	21,00 (-560,30)	-15,17 / 36,18	-25,93 / 46,92

Notas à tabela:

Os valores do calor de formação são apresentados em kcal/mol.

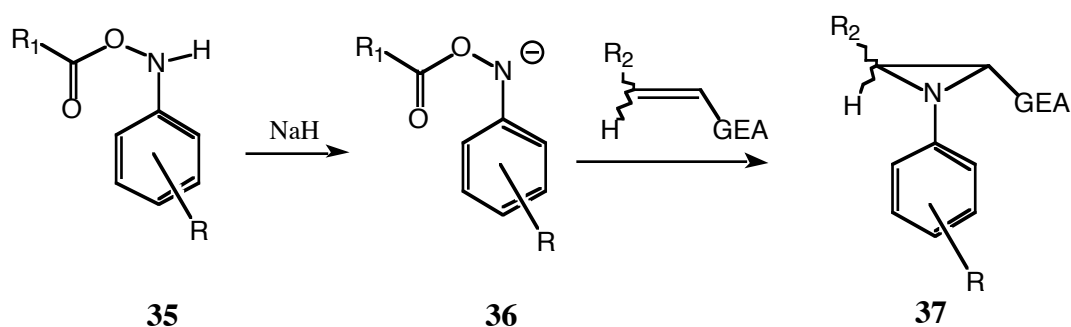
Ao analisarmos os resultados do estudo feito, em relação à variação da constante dielétrica (tabela II.1.14), verifica-se que os estados de transição têm diferenças de calores de formação para os possíveis reagentes e produtos (ácido hidroxâmico **11a** e *O*-acil-hidroxilamina **6a**) mais baixas, se o meio for mais polar. Esta observação é explicada pelo facto de o estado de transição ter uma zona mais negativa junto ao oxigénio e outra mais positiva junto ao azoto, o que lhe confere polaridade, sendo portanto mais estável em meios polares. Deve-se referir ainda que neste caso estamos na presença de um estado de transição com substituintes pouco polares (CH<sub>3</sub>/Ph), logo se no estado de transição existissem substituintes mais polares (por exemplo CH<sub>3</sub>/*p*-NO<sub>2</sub>Ph) a energia seria ainda mais baixa, em meios com uma constante dielétrica maior. Verifica-se que, nas diferenças de calores de formação (energia de reacção), há uma variação de 8-10

kcal/mol quando se muda a constante dielétrica do meio de 1 para 10. Para valores da constante dielétrica superiores a 10, a variação das energias de reacção não é significativa, sendo inferior aos erros inerentes ao próprio procedimento para o cálculo.

A maior variação do calor de formação, para o estado de transição **9a**, ocorre mudando o valor da constante dielétrica de 1 para 10 (19,45 kcal/mol), enquanto que se o variarmos de 10 para 78,5 a diferença é apenas de 4,22 kcal/mol.

## II.2 - Estudo teórico do mecanismo da aziridinação de alkenos.

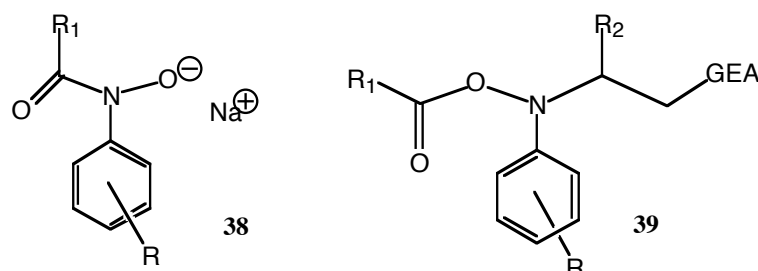
Em 1993 foi descrito um novo processo de síntese de aziridinas funcionalizadas, a partir de *N*-aril-*O*-acil-hidroxilaminas com olefinas na presença de bases (esquema II.2.1).<sup>138</sup> Recentemente com o desenvolvimento de novos métodos de síntese de *N*-aril-*O*-acil-hidroxilaminas, utilizando cianetos de acilo<sup>141,142,143</sup>, sais de 2-aciltiazólio<sup>144</sup> e sais de 2-acilimidazólio<sup>145</sup>, este método passou a constituir uma via potencial de obtenção de aziridinas. O anião **36** ( $R=H$ ,  $R_1=Ph$ ) gerado a partir de **35** ( $R=H$ ,  $R_1=Ph$ ), reage com a olefina dando origem a aziridinas substituídas na posição 2 (**37**):



GEA- grupo electro-actractor

**Esquema II.2.1** - Esquema da aziridinação por *N*-aril-*O*-acil-hidroxilaminas.

Foi observado pelos autores,<sup>138</sup> nesta reacção, completa estereoespecificidade: apenas as aziridinas *cis* são produzidas se partirmos da correspondente olefina *cis*. Observaram, ainda, que hidroxamato de sódio (**38**, figura II.2.1), gerado *in situ* a partir do correspondente ácido hidroxâmico e na presença de fenilvinilsulfóxido, dá igualmente, origem à aziridina.



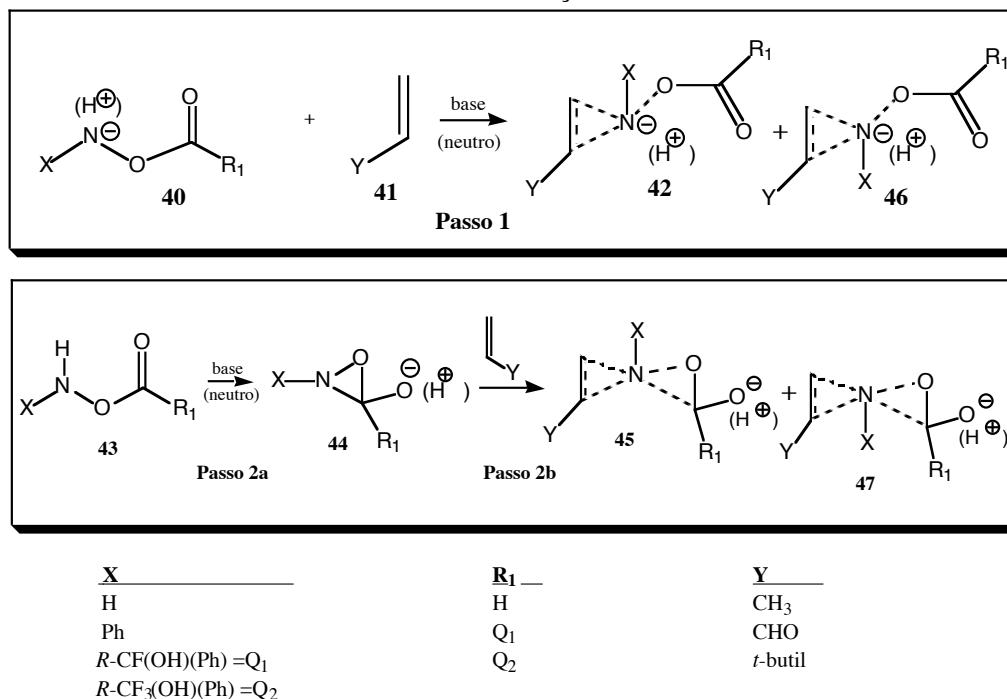
**Figura II.2.1** - Hidroxamato de sódio e aduto de Michael.

A incapacidade do agente de aziridinação para produzir as correspondentes aziridinas ao reagir com ciclo-hexeno, estireno ou dihidropirano, mostra o seu carácter nucleófilo, mas não a sua natureza nitrénica. Relevante para este estudo são ainda as seguintes observações:

- As espécies **35** só reagem com alcenos electrodeicientes para produzirem aziridinas, na presença de bases.
- O aduto de Michael (**39**, figura II.2.1) não produz a aziridina por tratamento com bases, mostrando assim que não é o precursor da aziridina.
- Adição lenta de **38** a um excesso de acrilato de metilo e hidreto de sódio origina um significativo aumento no rendimento da aziridina. Isto pode ser explicado pela isomerização do hidroxamato *via* oxaziridina assimétrica (figura II.2.2) produzindo o anião *N*-aciloxianilina **36**, seguido de um ataque síncrono à olefina electrodeiciente.
- Se R1 for um auxiliar quiral, observa-se uma aziridinação em que o produto apresenta um excesso enantiomérico.<sup>146</sup>

Esta parte da dissertação constitui uma contribuição para o esclarecimento de qual o tipo de ácidos hidroxâmicos e *N*-aril-*O*-acil-hidroxilaminas são capazes de actuar como agentes de aziridinação de alcenos. O objectivo desta parte do

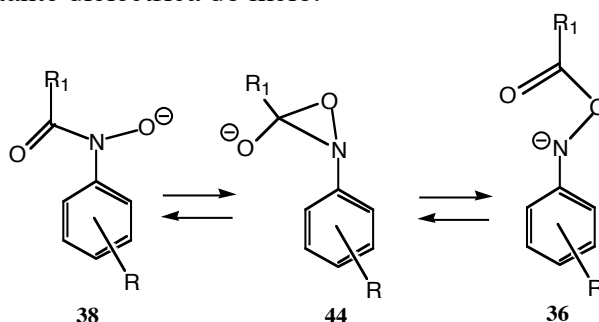
trabalho é, através de cálculos teóricos, determinar qual o mecanismo (esquema II.2.2, passo 1 ou passo 2b) que é energeticamente mais favorável, a influência dos substituintes, a influência do solvente e a influência da quiralidade na estabilidade dos diferentes estados de transição diastereoisoméricos.



E

**Esquema II.2.2** - Mecanismos possíveis da aziridinação de alcenos.

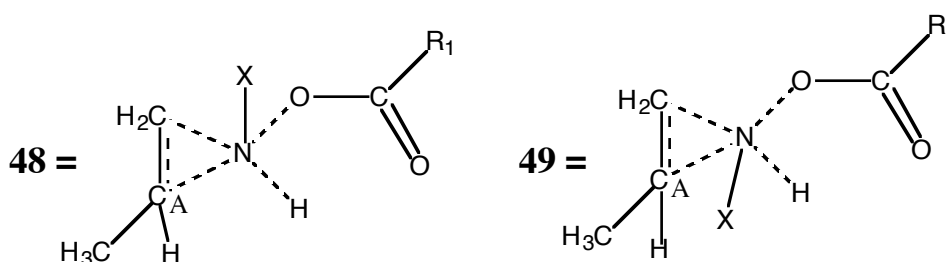
Descrevem-se assim os resultados de cálculos semi-empíricos das diversas espécies químicas intervenientes nesta reacção. São também apresentadas as diferentes energias dos diastereoisómeros para dois auxiliares quirais (Q<sub>1</sub> e Q<sub>2</sub>, esquema II.2.2) baseados na forma *R* do ácido de Mosher (ácido  $\alpha$ -metoxi- $\alpha$ -trifluormetilfenilacético). Analisa-se também a variação da energia de activação e do calor de formação de estados de transição com a variação da constante dieléctrica do meio.



**Figura II.2.2** - Isomerização do hidroxamato *via* oxaziridina assimétrica.

Começou-se por determinar (tabelas II.2.1 e II.2.2) os calores de formação e as energias de activação (diferença de energias dos estados de transição para as dos reagentes, ver esquema II.2.2) dos estados de transição (figura II.2.3). Admitiu-se a formação do estado de transição em fase gasosa, em meio neutro por reacção directa entre o alceno e a hidroxilamina (passo 1, esquema II.2.2). Na tabela II.2.1 o carbono A dos estados de transição **48** e **49** tem configuração *R* e na tabela II.2.2 configuração *S*. Os parâmetros utilizados foram PM3 e AM1. A diferença dos dois estados de transição depende da estereoquímica do azoto, pois em **48** o substituinte está acima do plano formado pelo anel da aziridina, enquanto que em **49** está abaixo (figura II.2.3).

Na primeira entrada utilizaram-se como substituintes básicos R<sub>1</sub> e X o par H/H que serve como "branco", para avaliar posteriormente como se comporta o estado de transição da reacção na presença de outros substituintes. Na segunda entrada, adicionou-se ao azoto da hidroxilamina, um grupo electrodador e que pode causar impedimento estereoquímico. Nas entradas 3 e 4 temos o estado de transição em que se adicionaram os dois auxiliares quirais Q<sub>1</sub> e Q<sub>2</sub> ao carbono do carbonilo, para assim estudarmos a sua influência na reacção. Nas entradas 5 e 6 os auxiliares quirais foram adicionados ao azoto para detectar a influência de um grupo estereoquimicamente volumoso e quiral no "centro" da reacção. Nas entradas 7 e 8 adicionaram-se, simultaneamente, os auxiliares quirais ao carbono A e o grupo fenilo ao átomo de azoto.



**Figura II.2.3** - Estados de transição **48** e **49**.



**Tabela II.2.1** - Energia de activação e calor de formação (entre parêntesis) para os diferentes estados de transição neutros (**48** e **49**) do passo 1 (esquema II.2.2). Configuração do carbono A: *R*.

Entrada	$R_1$	$X$	Configuração do carbono A: <i>R</i>			
			48		49	
			PM3	AM1	PM3	AM1
1	H	H	37,84 (-4,03)	60,30 (17,42)	37,70 (-4,17)	60,15 (17,27)
2	H	Ph	45,32 (31,30)	64,48 (58,81)	46,26 (32,53)	66,34 (60,67)
3	Q <sub>1</sub>	H	32,75 (-69,63)	55,45 (-48,29)	32,55 (-69,64)	55,37 (-48,37)
4	Q <sub>2</sub>	H	33,68 (-169,21)	53,44 (-151,77)	33,02 (-172,90)	53,13 (-152,08)
5	H	Q <sub>1</sub>	49,00 (-60,85)	67,40 (-32,53)	50,81 (-58,67)	69,18 (-30,65)
6	H	Q <sub>2</sub>	55,07 (-158,05)	71,88 (-132,83)	56,81 (-156,26)	71,46 (-133,22)
7	Q <sub>1</sub>	Ph	42,29 (-34,93)	59,07 (-8,87)	46,65 (-33,57)	61,03 (-7,03)
8	Q <sub>2</sub>	Ph	39,97 (-137,11)	56,76 (-112,15)	39,69 (-137,39)	58,49 (-110,66)

Notas à tabela:

Calor de formação em kcal/mol.

Q<sub>1</sub> = *R*-CF(OH)(Ph)

Q<sub>2</sub> = *R*-CCF<sub>3</sub>(OH)(Ph)

A simulação foi feita para a fase gasosa.

**Tabela II.2.2** - Energia de activação e calor de formação (entre parêntesis) para os diferentes estados de transição neutros (**48** e **49**) do passo 1 (esquema II.2.2). Configuração do carbono A: *S*.

Entrada	$R_1$	$X$	Configuração do carbono A: <i>S</i>			
			48		49	
			PM3	AM1	PM3	AM1
1	H	H	a	a	a	a
2	H	Ph	a	a	a	a
3	Q <sub>1</sub>	H	32,65 (-69,73)	55,37 (-48,37)	32,81 (-69,56)	55,43 (-48,32)
4	Q <sub>2</sub>	H	33,02 (-169,27)	53,38 (-151,88)	33,65 (-172,28)	53,88 (-151,32)
5	H	Q <sub>1</sub>	50,55 (-58,94)	68,29 (-31,64)	48,74 (-60,75)	67,74 (-32,19)
6	H	Q <sub>2</sub>	58,23 (-154,62)	76,17 (-128,50)	54,51 (-158,56)	70,61 (-134,07)
7	Q <sub>1</sub>	Ph	43,65 (-33,73)	60,92 (-6,92)	42,37 (-34,85)	59,69 (-8,26)
8	Q <sub>2</sub>	Ph	41,75 (-135,33)	58,26 (-110,49)	38,36 (-138,72)	56,47 (-112,44)

Notas à tabela:

a - enantiómeros do carbono A na forma *S*, a energia é a mesma em relação às espécies correspondentes na tabela II.2.1.

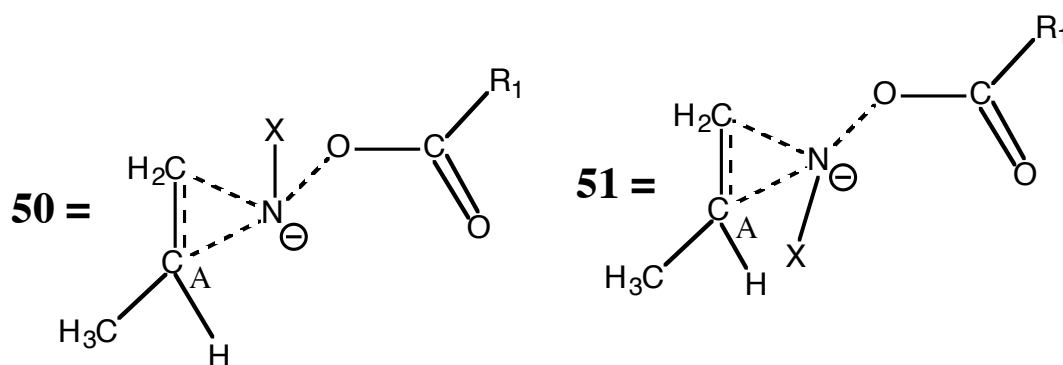
Calor de formação em kcal/mol.

Q<sub>1</sub> = *R*-CF(OH)(Ph)      Q<sub>2</sub> = *R*-CCF<sub>3</sub>(OH)(Ph)

A simulação foi feita para a fase gasosa.

Nas duas tabelas (tabelas II.2.3 e II.2.4) que se seguem, encontram-se os calores de formação e as energias de activação (diferença de energias da espécie em estudo para os reagentes) dos estados de transição (figura II.2.4) em meio básico, para a reacção entre o alceno e uma hidroxilamina ionizada. Deste modo, obtemos um estado de transição aniónico em que existe uma carga negativa no azoto (passo 1, esquema II.2.2). Podemos assim comparar a aziridinação feita em meio básico e neutro.

Na primeira tabela (tabela II.2.3), o carbono A tem configuração *R* e, na segunda tabela (tabela II.2.4), configuração *S*. Os cálculos foram efectuados utilizando PM3 e AM1 como parâmetros. Tal como nas tabelas anteriores, a diferença entre os dois estados de transição reside na estereoquímica do azoto, pois em **50** o substituinte está acima do plano formado pelo anel da aziridina, enquanto que em **51** está abaixo (figura II.2.4). Os substituintes usados foram os mesmos para podermos comparar directamente os resultados.



**Figura II.2.4** - Estados de transição **50** e **51**.

**Tabela II.2.3** - Energia de activação e calor de formação (entre parêntesis) para os diferentes estados de transição aniônicos (**50** e **51**) do passo 1 (esquema II.2.2). Configuração do carbono A: *R*.

Entrada	<b>R<sub>1</sub></b>	<b>X</b>	Configuração do carbono A: <i>R</i>			
			<b>50</b>		<b>51</b>	
			<b>PM3</b>	<b>AM1</b>	<b>PM3</b>	<b>AM1</b>
1	H	H	21,49 (-24,11)	24,81 (-4,41)	18,22 (-27,38)	b
2	H	Ph	b	b	b	b
3	Q <sub>1</sub>	H	23,23 (-97,62)	21,71 (-85,81)	20,00 (-100,00)	b
4	Q <sub>2</sub>	H	23,27 (-203,28)	19,78 (-189,82)	20,45 (-206,05)	b
5	H	Q <sub>1</sub>	31,78 (-109,17)	31,20 (-83,60)	26,50 (-114,45)	24,16 (-90,64)
6	H	Q <sub>2</sub>	35,57 (-214,46)	35,87 (-191,86)	32,52 (-217,51)	28,08 (-199,16)
7	Q <sub>1</sub>	Ph	38,34 (-77,82)	b	b	b
8	Q <sub>2</sub>	Ph	38,61 (-180,04)	b	b	b

Notas à tabela:

b - Os cálculos não permitiram obter nenhum estado de transição.

Calor de formação em kcal/mol.

Q<sub>1</sub> = *R*-CF(OH)(Ph)

Q<sub>2</sub> = *R*-CCF<sub>3</sub>(OH)(Ph)

A simulação foi feita para a fase gasosa.

**Tabela II.2.4** - Energia de activação e calor de formação (entre parêntesis) para os diferentes estados de transição aniônicos (**50** e **51**) do passo 1 (esquema II.2.2). Configuração do carbono A: *S*.

Entrada	<b>R<sub>1</sub></b>	<b>X</b>	Configuração do carbono A: <i>S</i>			
			<b>50</b>		<b>51</b>	
			<b>PM3</b>	<b>AM1</b>	<b>PM3</b>	<b>AM1</b>
1	H	H	a	a	a	a
2	H	Ph	a	a	a	a
3	Q <sub>1</sub>	H	23,58 (-97,27)	21,61 (-85,92)	19,63 (-100,38)	b
4	Q <sub>2</sub>	H	23,80 (-202,71)	20,00 (-189,60)	20,43 (-206,08)	b
5	H	Q <sub>1</sub>	32,14 (-108,81)	32,07 (-82,73)	26,29 (-114,66)	27,74 (-91,06)
6	H	Q <sub>2</sub>	36,80 (-213,23)	38,83 (-188,41)	29,82 (-220,21)	27,52 (-199,72)
7	Q <sub>1</sub>	Ph	39,82 (-76,36)	b	b	b
8	Q <sub>2</sub>	Ph	40,51 (-180,06)	b	b	b

Notas à tabela:

a - enantiómeros do carbono A na forma *S*, a energia é a mesma em relação às espécies correspondentes na tabela II.2.3.

b - Os cálculos não permitiram obter nenhum estado de transição.

Calor de formação em kcal/mol.

$Q_1 = R\text{-CF(OH)(Ph)}$

$Q_2 = R\text{-CCF}_3\text{(OH)(Ph)}$

A simulação foi feita para a fase gasosa.

Nas duas tabelas (tabelas II.2.5 e II.2.6) seguintes, de um modo exemplificativo, são apresentados os valores imaginários das frequências que caracterizam os estados de transição das duas tabelas anteriores (tabela II.2.3 e tabela II.2.4). A frequência com um valor imaginário resulta do facto de no estado de transição existir uma ligação que se está a quebrar.

Os estados de transição indicados nas tabelas seguintes correspondem à figura II.2.4.

**Tabela II.2.5** - Valores imaginários da frequência para os diferentes estados de transição aniônicos (**50** e **51**) do passo 1 (esquema II.2.2). Configuração do carbono A: **R**.

Entrada	<b>R<sub>1</sub></b>	<b>X</b>	<b>Configuração do carbono A: R</b>			
			<b>50</b>		<b>51</b>	
			<b>PM3</b>	<b>AM1</b>	<b>PM3</b>	<b>AM1</b>
1	H	H	298,23	302,93	287,88	b
2	H	Ph	b	b	b	b
3	Q <sub>1</sub>	H	262,42	483,79	285,92	b
4	Q <sub>2</sub>	H	271,32	484,84	295,99	b
5	H	Q <sub>1</sub>	305,01	391,31	199,66	458,70
6	H	Q <sub>2</sub>	331,32	232,88	320,00	421,07
7	Q <sub>1</sub>	Ph	322,69	b	b	b
8	Q <sub>2</sub>	Ph	318,65	b	b	b

Notas à tabela:

b - Os cálculos anteriores não permitiram obter nenhum estado de transição.

$Q_1 = R\text{-CF(OH)(Ph)}$

$Q_2 = R\text{-CCF}_3\text{(OH)(Ph)}$

A simulação foi feita para a fase gasosa.

**Tabela II.2.6** - Valores imaginários da frequência para os diferentes estados de transição aniônicos (**50** e **51**) do passo 1 (esquema II.2.2). Configuração do carbono A: *S*.

Entrada	<b>R<sub>1</sub></b>	<b>X</b>	Configuração do carbono A: <i>S</i>			
			<b>50</b>		<b>51</b>	
			<b>PM3</b>	<b>AM1</b>	<b>PM3</b>	<b>AM1</b>
1	H	H	a	a	a	a
2	H	Ph	a	a	a	a
3	Q <sub>1</sub>	H	279,17	488,05	285,69	b
4	Q <sub>2</sub>	H	291,98	491,48	293,97	b
5	H	Q <sub>1</sub>	305,42	358,13	222,93	460,52
6	H	Q <sub>2</sub>	342,50	342,28	295,27	432,92
7	Q <sub>1</sub>	Ph	318,73	b	b	b
8	Q <sub>2</sub>	Ph	323,96	b	b	b

Notas à tabela:

a - enantiómeros do carbono A na forma *S*, a frequência é a mesma em relação às espécies correspondentes na tabela II.2.5.

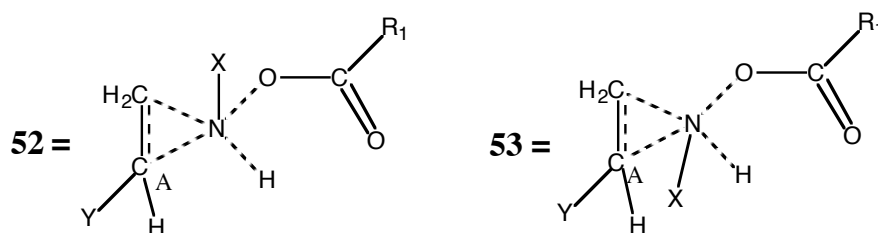
b - Os cálculos anteriores não permitiram obter nenhum estado de transição.

Q<sub>1</sub> = *R*-CF(OH)(Ph)

Q<sub>2</sub> = *R*-CCF<sub>3</sub>(OH)(Ph)

A simulação foi feita para a fase gasosa.

As duas tabelas seguintes (tabelas II.2.7 e II.2.8) mostram a influência da aziridinação de um electrodador (*t*-butilo) e um electroatractor (grupo aldeído) ligados directamente ao alceno no carbono A. Para uma melhor comparação usou-se o auxiliar quiral Q<sub>2</sub> na posição R<sub>1</sub> e, de modo a evitar outros efeitos, utilizou-se hidrogénio na posição X. Os estados de transição utilizados foram os resultantes da reacção directa do alceno com a hidroxilamina em meio neutro (figura II.2.5). As duas tabelas correspondem às diferentes configurações do carbono A (*R* e *S*).



**Figura II.2.5** - Estados de transição **52** e **53**.

**Tabela II.2.7** - Energia de activação e calor de formação (entre parêntesis) para os diferentes estados de transição neutros (**52** e **53**) do passo 1 (esquema II.2.2) com diferentes substituintes em Y. Configuração do carbono A: *R*.

Entra- da	<b>R<sub>1</sub></b>	<b>Y</b>	<b>X</b>	Configuração do carbono A: <i>R</i>			
				<b>52</b>		<b>53</b>	
				<b>PM3</b>	<b>AM1</b>	<b>PM3</b>	<b>AM1</b>
1	Q <sub>2</sub>	<i>t</i> -butyl	H	29,01 (-191,60)	53,46 (-165,08)	25,52 (-195,09)	53,22 (-165,32)
2	Q <sub>2</sub>		H	46,31 (-183,56)	57,84 (-170,60)	42,99 (-186,88)	56,07 (-172,36)

Notas à tabela:

Calor de formação em kcal/mol.

Q<sub>2</sub> = *R*-CCF<sub>3</sub>(OH)(Ph)

A simulação foi feita para a fase gasosa.

**Tabela II.2.8** - Energia de activação e calor de formação (entre parêntesis) para os diferentes estados de transição neutros (**52** e **53**) do passo 1 (esquema II.2.2) com diferentes substituintes em Y. Configuração do carbono A: *S*.

Entra- da	<b>R<sub>1</sub></b>	<b>Y</b>	<b>X</b>	Configuração do carbono A: <i>S</i>			
				<b>52</b>		<b>53</b>	
				<b>PM3</b>	<b>AM1</b>	<b>PM3</b>	<b>AM1</b>
1	Q <sub>2</sub>	<i>t</i> -butyl	H	29,01 (-191,61)	53,61 (-164,94)	25,72 (-194,86)	54,19 (-164,35)
2	Q <sub>2</sub>		H	46,38 (-183,48)	57,78 (-170,66)	42,46 (-187,41)	58,15 (-170,28)

Notas à tabela:

Calor de formação em kcal/mol.

Q<sub>2</sub> = *R*-CCF<sub>3</sub>(OH)(Ph)

A simulação foi feita para a fase gasosa.

Nas duas tabelas seguintes (tabelas II.2.9 e II.2.10) usámos os estados de transição mais simples (com hidrogénios como substituintes), e também com os dois auxiliares quirais na posição X, para estudar a variação do calor de formação

do estado de transição com a constante dielétrica do meio. Os estados de transição utilizados foram os resultantes da reacção directa do alceno com a hidroxilamina (figura II.2.3). As duas tabelas correspondem às diferentes configurações do carbono A (*R* e *S*).

**Tabela II.2.9** - Energia de activação e calor de formação (em baixo) para os estados de transição neutros (**48** e **49**) do passo 1 (esquema II.2.2) em meios de constantes dielétricas diferentes. Configuração do carbono A: *R*.

Entra- da	<b>R<sub>1</sub></b>	<b>X</b>	Configuração do carbono A: <i>R</i>									
			<b>48</b>					<b>49</b>				
			<b>ε=1</b>	<b>7,58</b>	<b>30</b>	<b>50</b>	<b>78,5</b>	<b>ε=1</b>	<b>7,58</b>	<b>30</b>	<b>50</b>	<b>78,5</b>
1	H	H	37,8 -4,03	36,0 -17,9	34,1 -22,4	34,0 -23,3	34,0 -23,5	37,7 -4,17	36,1 -17,9	36,0 -20,6	36,2 -21,0	36,2 -21,3
2	H	Q <sub>2</sub>	32,8 -69,6	29,8 -88,2	25,3 -93,1	25,3 -93,8	27,2 -94,1	32,6 -69,6	31,9 -86,1	29,0 -89,3	29,2 -89,4	31,2 -90,1
3	H	Q <sub>1</sub>	36,5 -169,2	34,1 -185,2	36,0 -186,0	36,0 -186,4	35,9 -186,6	33,0 -172,9	29,5 -189,8	30,9 -191,1	31,2 -191,2	31,1 -191,4

Notas à tabela:

Calor de formação em kcal/mol.

Q<sub>1</sub> = *R*-CF(OH)(Ph)

Q<sub>2</sub> = *R*-CCF<sub>3</sub>(OH)(Ph)

**Tabela II.2.10** - Energia de activação e calor de formação (em baixo) para os estados de transição neutros (**48** e **49**) do passo 1 (esquema II.2.2) em meios de constantes dielétricas diferentes. Configuração do carbono A: *S*.

Entra- da	<b>R<sub>1</sub></b>	<b>X</b>	Configuração do carbono A: <i>S</i>									
			<b>48</b>					<b>49</b>				
			<b>ε=1</b>	<b>7,58</b>	<b>30</b>	<b>50</b>	<b>78,5</b>	<b>ε=1</b>	<b>7,58</b>	<b>30</b>	<b>50</b>	<b>78,5</b>
1	H	H	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a
2	H	Q <sub>1</sub>	32,7 -69,7	29,9 -88,0	25,6 -92,8	25,7 -93,3	27,6 -93,7	32,8 -69,6	31,9 -86,1	29,1 -89,3	29,3 -89,8	31,3 -90,0
3	H	Q <sub>2</sub>	36,4 -169,2	34,3 -185,0	36,1 -185,9	36,1 -186,4	36,0 -186,5	33,6 -172,3	31,3 -188,0	27,7 -194,3	27,4 -195,0	27,4 -195,2

Notas à tabela:

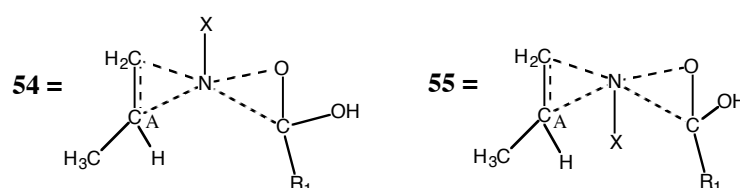
a - enantiómeros do carbono A na forma *R*, a energia é a mesma em relação às espécies correspondentes na tabela II.2.9.

Calor de formação em kcal/mol.

Q<sub>1</sub> = *R*-CF(OH)(Ph)

Q<sub>2</sub> = *R*-CCF<sub>3</sub>(OH)(Ph)

Nas duas tabelas que se seguem (II.2.11 e II.2.12) apresentam-se os calores de formação e as energias de activação (diferença de energias da espécie em estudo para os reagentes) dos estados de transição (figura II.2.6). O estado de transição da aziridina foi formada em meio neutro, por reacção entre o alceno e uma oxaziridina. Esta oxaziridina formou-se a partir da hidroxilamina, por ataque do azoto ao carbonilo (passo 2b, esquema II.2.2). Na primeira tabela o carbono A tem configuração *R* e, na segunda tabela configuração *S*. Os cálculos foram efectuados, utilizando PM3 e AM1 como parâmetros. Tal como nas tabelas anteriores, a diferença entre os dois estados de transição consiste na estereoquímica do azoto, pois em **54** o substituinte está acima do plano formado pelo anel da aziridina, enquanto que em **55** está abaixo (figura II.2.6). Os substituintes usados foram os mesmos para podermos comparar os resultados deste passo, com os do passo 1.



**Figura II.2.6** - Estados de transição **54** e **55**.

**Tabela II.2.11** - Energia de activação e calor de formação (entre parêntesis) para os diferentes estados de transição neutros (**54** e **55**) do passo 2b (esquema II.2.2). Configuração do carbono A: *R*.

Entrada	R <sub>1</sub>	X	Configuração do carbono A: <i>R</i>			
			54		55	
			PM3	AM1	PM3	AM1
1	H	H	20,57 (7,21)	41,93 (27,79)	25,59 (11,29)	43,09 (28,78)
2	H	Ph	27,78 (41,16)	34,71 (56,40)	30,78 (42,61)	46,61 (67,17)
3	Q <sub>1</sub>	H	23,11 (-57,31)	41,51 (-34,66)	24,10 (-56,50)	a
4	Q <sub>2</sub>	H	23,25 (-157,08)	43,81 (-133,24)	24,16 (-156,14)	42,17 (-136,23)
5	H	Q <sub>1</sub>	27,51 (-57,08)	46,66 (-24,81)	28,78 (-57,34)	50,65 (-21,06)
6	H	Q <sub>2</sub>	28,39 (-151,57)	54,80 (-121,43)	29,09 (-154,74)	53,01 (-125,08)
7	Q <sub>1</sub>	Ph	28,32 (-22,83)	39,17 (1,15)	28,26 (-22,49)	40,48 (3,87)
8	Q <sub>2</sub>	Ph	31,22 (-120,08)	40,94 (-97,21)	28,18 (-118,84)	39,47 (-92,51)



Notas à tabela:

a - Os cálculos não permitiram obter nenhum estado de transição.

Calor de formação em kcal/mol.

$Q_1 = R\text{-CF(OH)(Ph)}$

$Q_2 = R\text{-CCF}_3\text{(OH)(Ph)}$

A simulação foi feita para a fase gasosa.

**Tabela II.2.12** - Energia de activação e calor de formação (entre parêntesis) para os diferentes estados de transição neutros (**54** e **55**) do passo 2b (esquema II.2.2) Configuração do carbono A: *S*.

Entrada	$R_1$	$X$	Configuração do carbono A: <i>S</i>			
			<b>54</b>		<b>55</b>	
			<b>PM3</b>	<b>AM1</b>	<b>PM3</b>	<b>AM1</b>
1	H	H	20,61 (6,94)	41,87 (27,71)	24,26 (10,30)	48,60 (34,29)
2	H	Ph	27,56 (40,94)	31,33 (53,02)	30,83 (42,66)	47,74 (68,31)
3	$Q_1$	H	21,80 (-58,62)	41,67 (-34,50)	22,91 (-57,69)	46,60 (-31,18)
4	$Q_2$	H	22,22 (-158,11)	43,66 (-133,40)	23,07 (-157,24)	46,38 (-132,00)
5	H	$Q_1$	27,03 (-57,55)	47,73 (-23,73)	29,34 (-56,78)	51,12 (-20,59)
6	H	$Q_2$	28,00 (-151,97)	56,37 (-119,85)	29,01 (-154,83)	53,16 (-124,92)
7	$Q_1$	Ph	27,16 (-23,86)	36,52 (-1,51)	28,12 (-22,46)	39,81 (3,20)
8	$Q_2$	Ph	29,37 (-121,92)	37,12 (-101,03)	27,95 (-119,07)	38,48 (-93,52)

Notas à tabela:

Calor de formação em kcal/mol.

$Q_1 = R\text{-CF(OH)(Ph)}$

$Q_2 = R\text{-CCF}_3\text{(OH)(Ph)}$

A simulação foi feita para a fase gasosa.

Nas duas tabelas que se seguem (II.2.13 e II.2.14) encontram-se os calores de formação e as energias de activação dos estados de transição (figura II.2.7). A aziridina do estado de transição foi formada, em meio básico, por reacção entre o alceno e uma oxaziridina ionizada. Esta oxaziridina formou-se a partir da hidroxilamina por acção de uma base (passo 2b, esquema II.2.2). Deste modo obtemos um estado de transição aniónico em que existe uma carga negativa no oxigénio (passo 2b, esquema II.2.2). Podemos, assim, comparar a aziridinação feita em meio básico e neutro.

Na primeira tabela o carbono A tem configuração *R* e, na segunda tabela, configuração *S*. Os cálculos foram efectuados utilizando PM3 e AM1. Tal como nas tabelas anteriores, a diferença entre os dois estados de transição consiste na estereoquímica do azoto pois, em **56** o substituinte está acima do plano formado pelo anel da aziridina, enquanto que em **57** está abaixo (figura II.2.7). Os substituintes usados foram os mesmos, para podermos comparar os resultados.

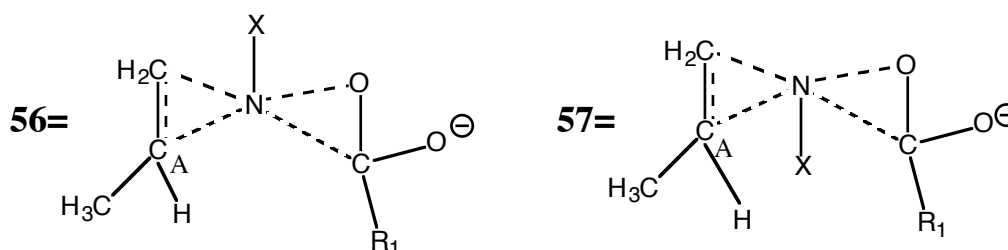


Figura II.2.7 - Estados de transição **56** e **57**.

**Tabela II.2.13** - Energia de activação e calor de formação (entre parêntesis) para os diferentes estados de transição aniônicos (**56** e **57**) do passo 2b (esquema II.2.2). Configuração do carbono A: *R*.

Entrada	<b>R<sub>1</sub></b>	<b>X</b>	Configuração do carbono A: <i>R</i>			
			<b>56</b>		<b>57</b>	
			<b>PM3</b>	<b>AM1</b>	<b>PM3</b>	<b>AM1</b>
1	H	H	6,28 (-35,70)	9,16 (-22,19)	9,28 (-32,71)	14,19 (-17,16)
2	H	Ph	24,57 (-16,15)	a	27,74 (-12,98)	a
3	Q <sub>1</sub>	H	8,66 (-116,26)	13,88 (-92,62)	12,63 (-110,84)	19,10 (-88,40)
4	Q <sub>2</sub>	H	9,21 (-219,71)	15,03 (-197,57)	13,99 (-216,03)	20,74 (-190,52)
5	H	Q <sub>1</sub>	14,06 (-121,78)	24,14 (-94,45)	16,21 (-119,64)	31,17 (-87,45)
6	H	Q <sub>2</sub>	17,87 (-225,11)	33,18 (-195,02)	a	a
7	Q <sub>1</sub>	Ph	29,34 (-86,67)	a	34,11 (-81,90)	51,68 (-45,38)
8	Q <sub>2</sub>	Ph	a	a	a	a

Notas à tabela:

a - Os cálculos não permitiram obter nenhum estado de transição.

Calor de formação em kcal/mol.

Q<sub>1</sub> = *R*-CF(OH)(Ph)

Q<sub>2</sub> = *R*-CCF<sub>3</sub>(OH)(Ph)

A simulação foi feita para a fase gasosa.

**Tabela II.2.14** - Energia de activação e calor de formação (entre parêntesis) para os diferentes estados de transição aniónicos (**56** e **57**) do passo 2b (esquema II.2.2). Configuração do carbono A: *S*.

Entrada	<b>R<sub>1</sub></b>	<b>X</b>	Configuração do carbono A: <i>S</i>			
			<b>56</b>		<b>57</b>	
			<b>PM3</b>	<b>AM1</b>	<b>PM3</b>	<b>AM1</b>
1	H	H	7,39 (-34,60)	9,20 (-22,15)	9,64 (-32,35)	14,40 (-16,95)
2	H	Ph	24,82 (-15,91)	a	27,85 (-12,87)	a
3	Q <sub>1</sub>	H	8,72 (-116,19)	14,42 (-92,08)	12,78 (-110,71)	19,17 (-88,33)
4	Q <sub>2</sub>	H	9,21 (-219,71)	15,01 (-197,58)	14,00 (-216,01)	19,90 (-191,37)
5	H	Q <sub>1</sub>	15,00 (-120,86)	24,53 (-94,06)	17,01 (-118,84)	31,21 (-87,40)
6	H	Q <sub>2</sub>	20,10 (-222,88)	26,19 (-202,00)	a	a
7	Q <sub>1</sub>	Ph	a	a	32,93 (-83,08)	49,61 (-47,46)
8	Q <sub>2</sub>	Ph	a	a	a	a

Notas à tabela:

a - Os cálculos não permitiram obter nenhum estado de transição.

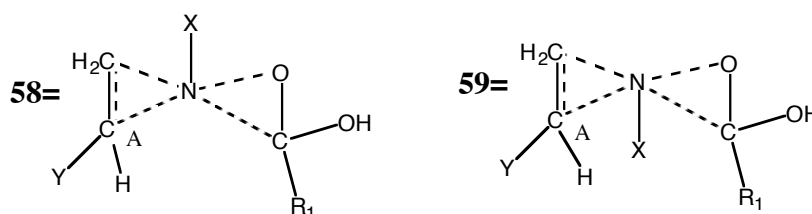
Calor de formação em kcal/mol.

Q<sub>1</sub> = *R*-CF(OH)(Ph)

Q<sub>2</sub> = *R*-CCF<sub>3</sub>(OH)(Ph)

A simulação foi feita para a fase gasosa.

As duas tabelas seguintes (tabelas II.2.15 e II.2.16) mostram os resultados, tal como já efectuado para o passo 1, do estudo da influência na aziridinação, de um electrodador (*t*-butilo) e um electroatractor (grupo aldeído), ligados directamente ao alceno no carbono A (figura II.2.8). Para uma melhor comparação, usou-se o auxiliar quiral Q<sub>2</sub> na posição R e, de modo a evitar outros efeitos, utilizaram-se hidrogénios na posição X. A aziridina do estado de transição foi formada em meio neutro por reacção entre o alceno e uma oxaziridina. Esta oxaziridina formou-se a partir da hidroxilamina, por ataque do azoto ao carbonilo (passo 2b, esquema II.2.2). As duas tabelas correspondem às diferentes configurações do carbono A (*R* e *S*).



**Figura II.2.8** - Estados de transição **58** e **59**.

**Tabelas II.2.15** - Energia de ativação e calor de formação (entre parêntesis) para os diferentes estados de transição neutros (**58** e **59**) do passo 2b (esquema II.2.2) com diferentes substituintes em Y. Configuração do carbono A: *R*.

Entra- da	<b>R<sub>1</sub></b>	<b>Y</b>	<b>X</b>	Configuração do carbono A: <i>R</i>			
				<b>58</b>		<b>59</b>	
				<b>PM3</b>	<b>AM1</b>	<b>PM3</b>	<b>AM1</b>
1	Q <sub>2</sub>	<i>t</i> -butyl	H	24,37 (-171,02)	42,94 (-146,80)	24,43 (-170,90)	42,42 (-148,77)
2	Q <sub>2</sub>		H	24,24 (-181,00)	44,16 (-155,90)	29,43 (-178,48)	40,65 (-160,66)

Notas à tabela:

Calor de formação em kcal/mol.

Q<sub>2</sub> = *R*-CCF<sub>3</sub>(OH)(Ph)

A simulação foi feita para a fase gasosa.

**Tabelas II.2.16** - Energia de ativação e calor de formação (entre parêntesis) para os diferentes estados de transição neutros (**58** e **59**) do passo 2b (esquema II.2.2) com diferentes substituintes em Y. Configuração do carbono A: *S*.

Entra- da	<b>R<sub>1</sub></b>	<b>Y</b>	<b>X</b>	Configuração do carbono A: <i>S</i>			
				<b>58</b>		<b>59</b>	
				<b>PM3</b>	<b>AM1</b>	<b>PM3</b>	<b>AM1</b>
1	Q <sub>2</sub>	<i>t</i> -butyl	H	21,99 (-173,40)	43,46 (-146,28)	23,85 (-171,47)	47,48 (-143,81)
2	Q <sub>2</sub>		H	23,77 (-181,47)	44,32 (-155,73)	27,83 (-180,08)	53,99 (-153,92)

Notas à tabela:

Calor de formação em kcal/mol.

Q<sub>2</sub> = *R*-CCF<sub>3</sub>(OH)(Ph)

A simulação foi feita para a fase gasosa.

Tal como as duas tabelas anteriores, as duas tabelas que se seguem mostram os resultados do estudo da influência na aziridinação, de um

electrodador (*t*-butilo) e um electroatractor (grupo aldeído) ligados directamente ao alceno no carbono A (figura II.2.9). Para uma melhor comparação usou-se o auxiliar quiral Q2 na posição R1 e de modo a evitar outros efeitos utilizou-se hidrogénios na posição X. A aziridina ionizada do estado de transição foi formada, em meio básico, por reacção entre o alceno e a oxaziridina. Esta oxaziridina formou-se a partir da hidroxilamina *O*-acilada por ataque do azoto ao carbonilo (passo 2b, esquema II.2.2). As duas tabelas correspondem às diferentes configurações do carbono A (*R* e *S*).

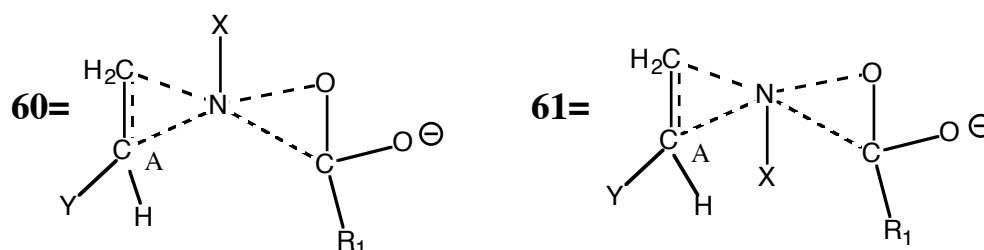


Figura II.2.9 - Estados de transição **60** e **61**.

**Tabela II.2.17** - Energia de activação e calor de formação (entre parêntesis) para os diferentes estados de transição aniónicos (**60** e **61**) do passo 2b (esquema II.2.2) com diferentes substituintes em Y. Configuração do carbono A: *R*.

Entra- da	R <sub>1</sub>	Y	X	Configuração do carbono A: <i>R</i>			
				60		61	
				PM3	AM1	PM3	AM1
1	Q <sub>2</sub>	<i>t</i> -butyl	H	8,51 (-235,44)	a	17,55 (-227,49)	a
2	Q <sub>2</sub>		H	-0,67 (-253,85)	a	7,43 (-246,84)	a
3	Q <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	H	9,21 (-219,71)	15,03 (-197,57)	13,99 (-216,03)	20,74 (-190,52)

Notas à tabela:


a - Os cálculos não permitiram obter nenhum estado de transição.

Calor de formação em kcal/mol.

Q2 = *R*-CCF<sub>3</sub>(OH)(Ph)

A simulação foi feita para a fase gasosa.

**Tabela II.2.18** - Energia de activação e calor de formação (entre parêntesis) para os diferentes estados de transição aniônicos (**60** e **61**) do passo 2b (esquema II.2.2) com diferentes substituintes em Y. Configuração do carbono A: *S*.

Entra- da	<b>R<sub>1</sub></b>	<b>Y</b>	<b>X</b>	Configuração do carbono A: <i>S</i>			
				<b>60</b>		<b>61</b>	
				<b>PM3</b>	<b>AM1</b>	<b>PM3</b>	<b>AM1</b>
1	Q <sub>2</sub>	<i>t</i> -butyl	H	8,57 (-235,38)	a	13,90 (-231,14)	a
2	Q <sub>2</sub>		H	-0,61 (-253,79)	a	6,92 (-247,34)	a
3	Q <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	H	9,21 (-219,71)	15,01 (-197,58)	14,00 (-216,01)	19,90 (-191,37)

Notas à tabela:

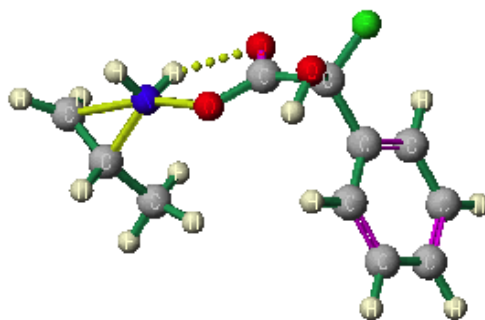
a - Os cálculos não permitiram obter nenhum estado de transição.

Calor de formação em kcal/mol.

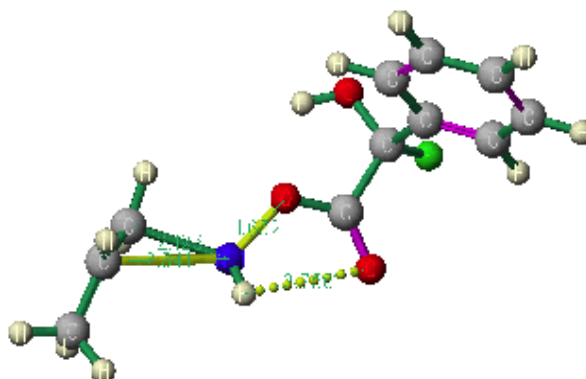
Q<sub>2</sub> = *R*-CCF<sub>3</sub>(OH)(Ph)

A simulação foi feita para a fase gasosa.

Para o passo 1, pode-se observar aziridinação assimétrica em ambos os substituintes, Q<sub>1</sub> e Q<sub>2</sub>, tanto nas espécies neutras como nas aniônicas (tabelas II.2.1 a II.2.4; exemplos do passo 1 de estados de transição neutros e aniônicos, ver figuras II.2.10 e II.2.11).

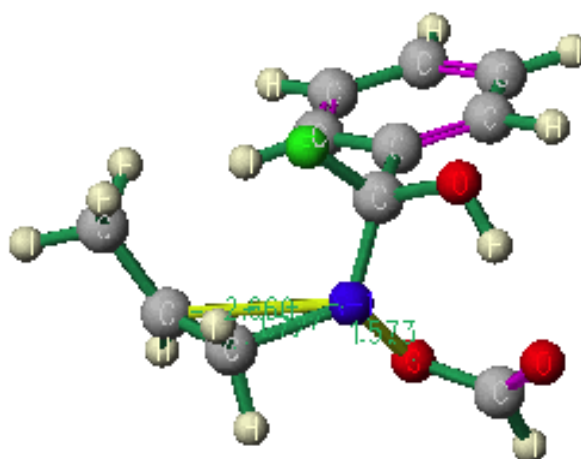


**Figura II.2.10**- Estado de transição neutro do passo 1 (**48**). Tabela II.2.1, carbono A: *R*, entrada 3.



**Figura II.2.11** - Estado de transição aniônico do passo 1 (**51**). Tabela II.2.3, carbono A: *R*, entrada 3.

As diferenças entre as formas *R* e *S* do mesmo estado de transição (neutro - tabelas II.2.1 e II.2.2 e aniónico - tabelas II.2.3 e I.2.4) são maiores se o auxiliar quiral estiver ligado ao átomo de azoto da molécula (entradas 5 e 6 das mesmas tabelas, ver como exemplo a figura II.2.12) sendo menor se Q1 ou Q2 estiverem em R1 ( ver figura II.2.10 e entradas 3 e 4 das mesmas tabelas).



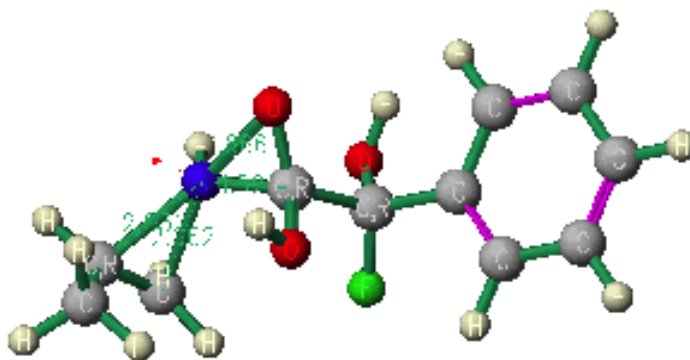
**Figura II.2.12** - Estado de transição aniónico do passo 1 (**50**). Tabela II.2.3, carbono A: *R*, entrada 5.

Esta diferença de comportamento pode ser explicada pela proximidade do grupo substituinte ao centro reactivo do estado de transição, quando este está na posição X, sendo, portanto a sua influência mais marcante. A diferença de energias de activação entre as formas *R* e *S* pode ser, dum modo geral, devida à formação de pontes de hidrogénio intramoleculares, impedimentos estereoquímicos ou interações a nível orbital, visto os grupos constituintes de Q1 ou Q2 estarem, consoante a quiralidade, em posições diferentes.

Se adicionarmos um grupo fenilo (na posição X) aos estados de transição das entradas 3 e 4 das mesmas tabelas, a diferença entre as configurações *R* e *S* vai aumentar (entradas 7 e 8; tabelas II.2.1 a II.2.4). Quando num dos estados de transição de cada par de tabelas das configurações *R* e da respectiva forma *S* (ex: tabelas II.2.1 e I.2.2 são os estados de transição **48** e **49**) a energia de activação é

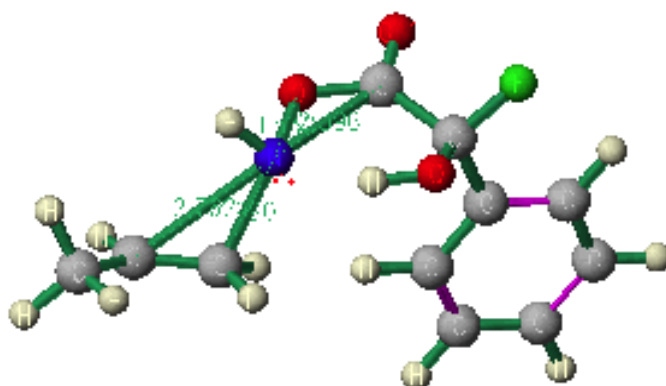
maior para uma das configurações do carbono quiral do alceno, no outro estado de transição observa-se sempre o oposto, tanto para a espécie neutra como para o anião (tabelas II.2.1 a II.2.4). Nas tabelas do estado transição aniônico (tabelas II.2.3 e II.2.4) verifica-se que para **50**, a configuração *S* do carbono do alceno corresponde sempre a estados de transição com maior energia de activação. Para **51** é na configuração *R* que se observam estados de transição com maior energia. No estado de transição neutro, quando se substitui o grupo metilo do alceno (tabelas II.2.1 e I.2.2, entrada 4) por *t*-butilo, um electrodador, (tabelas II.2.7 e II.2.8, entrada 1) ou um grupo aldeído, um electroatractor, (tabelas II.2.7 e II.2.8, entrada 2), as diferenças entre os valores encontrados para as configurações *R* e *S* mantêm-se sensivelmente os mesmos. Ao comparar-se a diferença nos resultados (das configurações *R* e *S*) dos estados de transição quando existe o grupo Q<sub>1</sub> ou Q<sub>2</sub>, verifica-se que os valores não são muito diferentes sendo, a diferença máxima de 0,5 kcal/mol.

O passo 2b (esquema II.2.2; para exemplos do passo 2b de estados de transição aniônicos e neutros, ver figuras II.2.13 e II.2.14) também admite aziridinação assimétrica, tanto nas espécies neutras como aniônicas (tabelas II.2.11 a II.2.14).



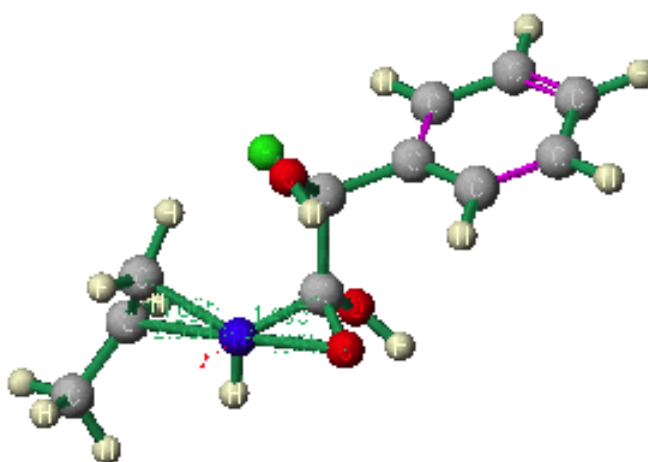
**Figura II.2.13** - Estado de transição neutro do passo 2b (**54**). Tabela II.2.11, carbono A: *R*, entrada 3.



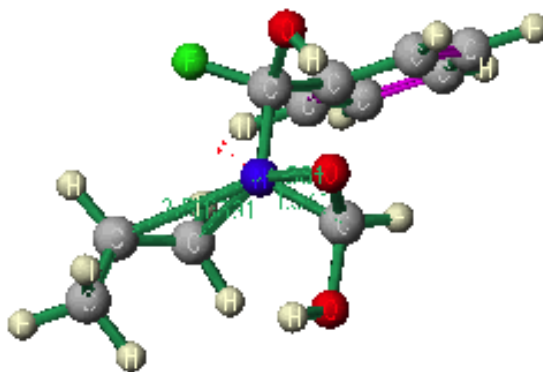


**Figura II.2.14** - Estado de transição aniônico do passo 2b (**56**). Tabela II.2.13, carbono A: *R*, entrada 3.

Ao contrário daquilo que se passa para os estados de transição neutros do passo 1, para um mecanismo envolvendo o passo 2b (esquema II.2.2) as maiores diferenças entre a forma *R* e *S* verificam-se quando o auxiliar quiral está na posição R1 (entradas 3 e 4 das tabelas II.2.11 e II.2.12, ver figuras II.2.13 e II.2.15) e não na posição X (entradas 5 e 6 da tabelas II.2.11 e II.2.12, ver figura II.2.16). Esta diferença, deve-se ao facto de neste estado de transição a posição R1 estar bastante mais próxima do centro reaccional, sendo a influência do grupo quiral na estabilidade do estado de transição muito maior, originando uma diferença mais acentuada entre as energias das formas *R* e *S*.

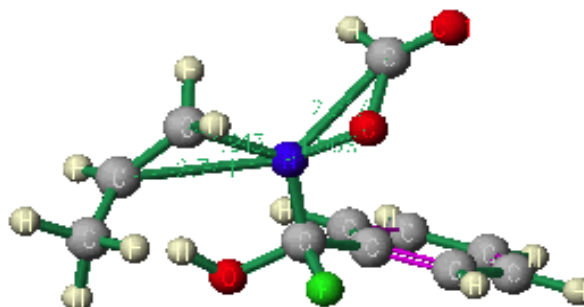


**Figura II.2.15** - Estado de transição neutro do passo 2b (**54**). Tabela II.2.12, carbono A: *S*, entrada 3.



**Figura II.2.16** - Estado de transição neutro do passo 2b (**54**). Tabela II.2.11, carbono A: *R*, entrada 5.

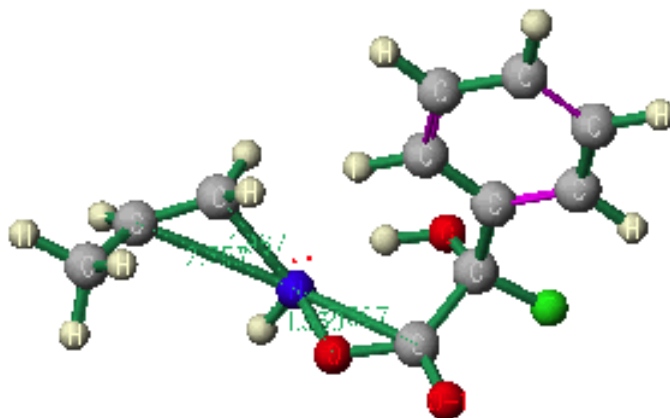
Verifica-se ainda que para o estado de transição aniônico do tipo 2b, o substituinte na posição X (entradas 5 e 6 das tabelas II.2.13 e II.2.14, ver figura II.2.17) continua a originar maiores diferenças entre as formas *R* e *S*. Isto deve-se talvez à grande influência do efeito oxi-anião<sup>147,148</sup> que se sobrepõe a todas as outras influências.



**Figura II.2.17** - Estado de transição aniônico do passo 2b (**56**). Tabela II.2.14, carbono A: *S*, entrada 5.

Ao comparar-se as energias de activação e os calores de formação entre as formas *R* e *S* dos dois estados de transição neutros com substituintes volumosos em R1 e X (entradas 3 a 8, tabelas II.2.11 e II.2.12, ver figuras II.2.13 e II.2.15), verifica-se que a *R* tem sempre valores superiores. Por observação tridimensional das estruturas obtidas, verifica-se a existência de interações entre o grupo metilo do alceno e o resto da estrutura do estado de transição. Este efeito é observado quando o carbono A do alceno é *R*, posicionando-se o metilo do mesmo lado dos substituintes da posição X ou R1. Esta hipótese é reforçada pelo facto de, quando os substituintes são hidrogénios, a diferença entre a forma *R* e *S* ser praticamente

nula. Para o estado de transição aniónico (**56** e **57** - tabelas II.2.13 e II.2.14; ver figuras II.2.14 e II.2.18), verifica-se o oposto: as energias de activação e os calores de formação são sempre maiores para a estrutura com a configuração *S* do carbono proveniente do alceno. Tal como na espécie neutra, esta diferença é devida a um impedimento estereoquímico entre o metilo e o resto da estrutura. No estado de transição neutro, ao substituir-se o grupo metilo do alceno por um grupo electroatractor (aldeído) ou um grupo electrodador (*t*-butilo), verifica-se que as diferenças entre as formas *R* e *S* não variam significativamente.



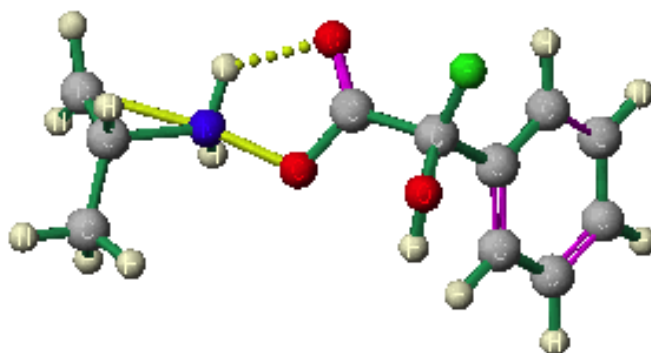
**Figura II.2.18** - Estado de transição aniónico do passo 2b (**56**). Tabela II.2.14, carbono A: *S*, entrada 3.

Conclui-se que a posição olefínica é bastante influente na aziridinação assimétrica principalmente pelo efeito de impedimento estereoquímico com outros grupos dos estados de transição.

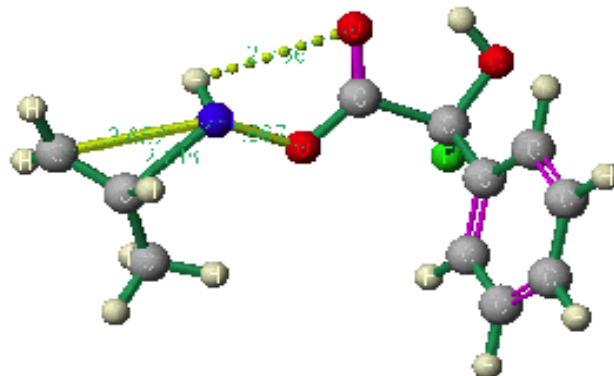
#### Energia de activação

Verifica-se que, ao comparar-se as energias de activação dos estados de transição aniónicos do passo 1 (tabelas II.2.3 e II.2.4, entradas 1-8), estas têm valores inferiores aos verificados para os correspondentes estados de transição neutros (tabelas II.2.1 e II.2.2, entradas 1-8), o que pressupõe uma preferência cinética desta reacção se se utilizar espécies aniónicas na reacção. Isto deve-se possivelmente, à distribuição da carga negativa do anião, pelo centro reactivo do estado de transição, conferindo-lhe uma maior estabilidade.

Existem também diferenças nas energias de activação entre os dois estados de transição possíveis, quer sejam neutros (**48** e **49**; tabelas II.2.1 e II.2.2, ver figura II.2.10 e II.2.19) quer sejam aniônicos (**50** e **51**, tabelas II.2.3 e II.2.4, observar figuras II.2.11 e II.2.20).



**Figura II.2.19** - Estado de transição neutro do passo 1 (**49**). Tabela II.2.1, carbono A: *R*, entrada 3.



**Figura II.2.20** - Estado de transição aniônico do passo 1 (**50**). Tabela II.2.3, carbono A: *R*, entrada 3.

Por observação tridimensional, verifica-se que esta diferença se pode atribuir a interações entre o grupo metilo e os grupos substituintes do estado de transição. Da análise das estruturas obtidas, verifica-se ainda que no caso de **49**, o grupo metilo está mais afastado do resto da estrutura conferindo-lhe uma maior estabilidade, ao contrário da outra forma, **48**, em que a energia é maior devido à proximidade do metilo em relação ao resto da estrutura. Desta situação resulta que, por exemplo, nas tabelas II.2.1 e II.2.2, haja uma energia maior (entradas 3 e

4) correspondente a **48** do que a correspondente a **49**, na configuração *R* do carbono proveniente do alceno, verificando-se para a configuração *S* o oposto. Em contrapartida, para as entradas 5 a 8, **49** tem valores de energia de activação maiores, invertendo-se de modo idêntico para a configuração *S*. Esta diferença, entre os estados de transição **52** e **53**, aumenta quando se substitui o grupo metilo por *t*-butilo ou aldeído (tabelas II.2.7 e II.2.8).

Por comparação das energias de activação dos estados de transição aniónicos do passo 2b (tabelas II.2.13 e II.2.14, entradas 1-8) observam-se, tal como para o passo 1, valores inferiores aos verificados para os estados de transição neutros (tabelas II.2.11 e II.2.12 entradas 1-8). Este valor mais baixo da energia do anião é devido a um efeito oxi-anião<sup>147,148</sup> existindo também a possibilidade de haver uma estabilização adicional do centro reactivo da molécula, por deslocalização da carga negativa do oxigénio. No entanto, quando existe um fenilo na posição X, as diferenças entre os estados de transição neutros e aniónicos (tabelas II.2.11 a II.2.14, entrada 2) não são tão acentuadas, sendo mesmo as energias de activação um pouco maiores para o anião quando R<sub>1</sub>=Q<sub>1</sub> (tabelas II.2.11 a II.2.14, entrada 7), mas que parecem ser antes devidas a interacções entre os dois fenilos. Os fenilos na posição X conferem ao estado de transição uma maior energia de activação como se pode observar pelas energias mais altas das entradas 2 (tabelas II.2.1 a II.2.4 e tabelas II.2.11 a II.2.14) em relação à posição com hidrogénio (entrada 1, tabelas II.2.1 a II.2.4 e tabelas II.2.11 a II.2.14) ou com os grupos Q<sub>1</sub> e Q<sub>2</sub> (entrada 5 e 6, tabelas II.2.1 a II.2.4 e tabelas II.2.11 a II.2.14). Quando o estado de transição tem os grupos Q<sub>1</sub> ou Q<sub>2</sub> na posição R<sub>1</sub> (entradas 3 e 4, tabelas II.2.1 a II.2.4 e tabelas II.2.11 a II.2.14), verifica-se que tem valores mais baixos de energia de activação e calor de formação, em relação a quando o fenilo se encontra na posição X. Visto também existir o grupo fenilo em Q<sub>1</sub> e Q<sub>2</sub>, isto não acontece por um efeito de impedimento estereoquímico, mas devido a um efeito de deslocalização causado pelo facto do anel benzénico tornar o azoto mais positivo, dificultando o "ataque" deste ao alceno e tornando o estado de transição mais instável.

O passo 2b, com o estado de transição aniónico, é a via de aziridinação que apresenta valores menores de energia de activação, de todas as possibilidades estudadas, constituindo por isso o mecanismo mais plausível para a reacção.

Comparando os valores dos vários estados de transição neutros, verifica-se que as energias de activação são mais baixas para o passo 2b (tabelas II.2.11 e II.2.12) do que para o passo 1 (tabelas II.2.1 e II.2.2). Caso idêntico acontece quando se compara os dois passos, quando estão envolvidos estados de transição aniónicos (tabelas II.2.3 e II.2.4 e tabelas II.2.13 e II.2.14).

#### Calor de formação

Comparando os calores de formação dos estados de transição neutros (tabelas II.2.1 e II.2.2 e tabelas II.2.11 e II.2.12), conclui-se que os valores são maiores para o passo 2b por o estado de transição ser mais instável, devido à geometria da molécula e às interacções, já referidas, do grupo metilo com os outros substituintes. Para as espécies aniónicas (tabelas II.2.3 e II.2.4 e tabelas II.2.13 e II.2.14) os estados de transição do passo 2b já são os mais estáveis, devido provavelmente ao efeito oxi-anião<sup>147,148</sup> existente neste estado de transição. As espécies neutras com os grupos Q<sub>1</sub> e Q<sub>2</sub> na posição X (tabelas II.2.1 e II.2.2 e tabelas II.2.11 e II.2.12, entradas 5 e 6) têm maior calor de formação do que as espécies em que Q<sub>1</sub> e Q<sub>2</sub> estão na posição R<sub>1</sub>, devido a um maior efeito de impedimento estereoquímico.

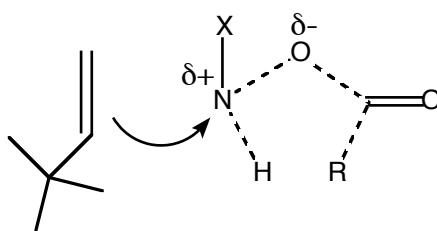
#### Efeitos de solvente

Estudaram-se os diferentes calores de formação e as energias de activação, para os estados de transição neutros do passo 1 (48 e 49, R<sub>1</sub>=Q<sub>1</sub>, X=H, Y=CH<sub>3</sub>), quando se varia a constante dielétrica do solvente (tabelas II.2.9 e II.2.10). Os estados de transição têm calores de formação e energias de activação mais baixas com o aumento da constante dielétrica do meio. Isto pode ser explicado pelo facto de os estados de transição terem cargas parciais que são estabilizadas por solventes polares. Por outro lado, na prática, estes solventes

também podem acelerar as reacções de decomposição de determinadas espécies da reacção. O efeito estabilizador do solvente deve ser mais acentuado para os estados de transição aniónicos.

#### Efeito do grupo substituinte

Nos estados de transição neutros, ao substituir-se o grupo metilo da posição Y por *t*-butilo, no passo 1, verifica-se que a energia de activação baixa (tabelas II.2.7 e II.2.8, entrada 1). Quando se calculam os estados de transição com o grupo metilo em Y substituído por aldeído (tabelas II.2.7 e II.2.8, entrada 2), a energia de activação aumenta. O abaixamento da energia de activação, é devido (se partirmos do princípio que o azoto vai ser atacado pela ligação dupla do alceno, figura II.2.21), aos grupos substituintes dadores do alceno, que vão facilitar a reacção e estabilizar o respectivo estado de transição. Contudo na prática verifica-se o contrário, sendo a reacção facilitada por base, que cria a carga negativa no átomo de azoto da *O*-acil-hidroxilamina que ataca nucleofilicamente a olefina.



**Figura II.2.21** - Estado de transição com efeito de substituinte no alceno.

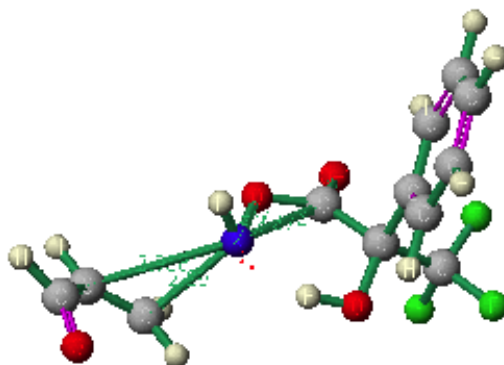
Para o passo 2b (tabelas II.2.15 e II.2.16, entradas 1 e 2), a alteração da energia de activação causada pela alteração dos grupos substituintes em Y, não é tão significativa como para o passo 1. Aqui o efeito de substituinte é menos marcante, talvez porque agora seja o azoto a atacar o alceno ou então, devido à estrutura do estado de transição do passo 2b, a sua estabilidade não dependa tanto do grupo Y.

Sendo a forma aniónica das oxaziridinas (passo 2b) a correspondente aos estados de transição mais estáveis, estudou-se as alterações provocadas pela substituição do grupo metilo da posição Y por um grupo electroattractor (aldeído) e outro electrodador (*t*-butilo).

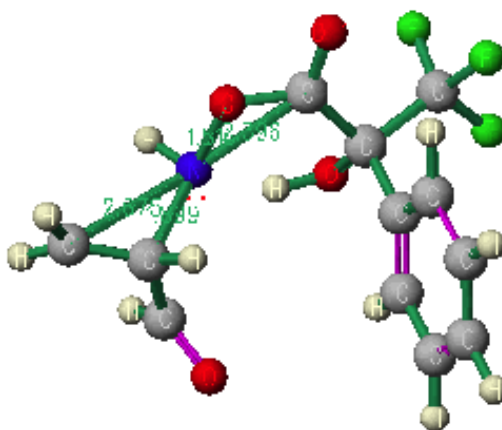
As energias de activação são significativamente mais baixas quando o grupo substituinte é aldeído (tabelas II.2.17 e II.2.18; entrada 2), obtendo-se valores próximos de zero, ou seja, o calor de formação do estado de transição é praticamente igual ao dos reagentes.

Os estados de transição também são mais estáveis quando Y é um aldeído, do que quando o substituinte é metilo ou *t*-butilo, sendo, nestes dois últimos casos, os calores de formação quase idênticos.

As diferenças entre a forma *R* e *S* não são significativas para as 3 hipóteses de substituinte estudadas.



**Figura II.2.22** - Estado de transição aniónico do passo 1 (**60**). Tabela II.2.17, carbono A: *R*, entrada 2.



**Figura II.2.23** - Estado de transição aniónico do passo 1 (**61**). Tabela II.2.17, carbono A: *R*, entrada 2.



Finalmente, os estados de transição **60** e **61** (figuras II.2.22 e II.2.23 respectivamente) apresentam valores de calores de formação e de energias de activação diferentes. Isto é devido, possivelmente, ao facto de na espécie **59**, existir uma maior interacção entre o grupo Q1 e o grupo aldeído em Y, correspondendo a uma maior energia.

### II.3 - Estudo dos estados de transição da catálise assimétrica da cicloadição de Diels-Alder por um complexo de boro

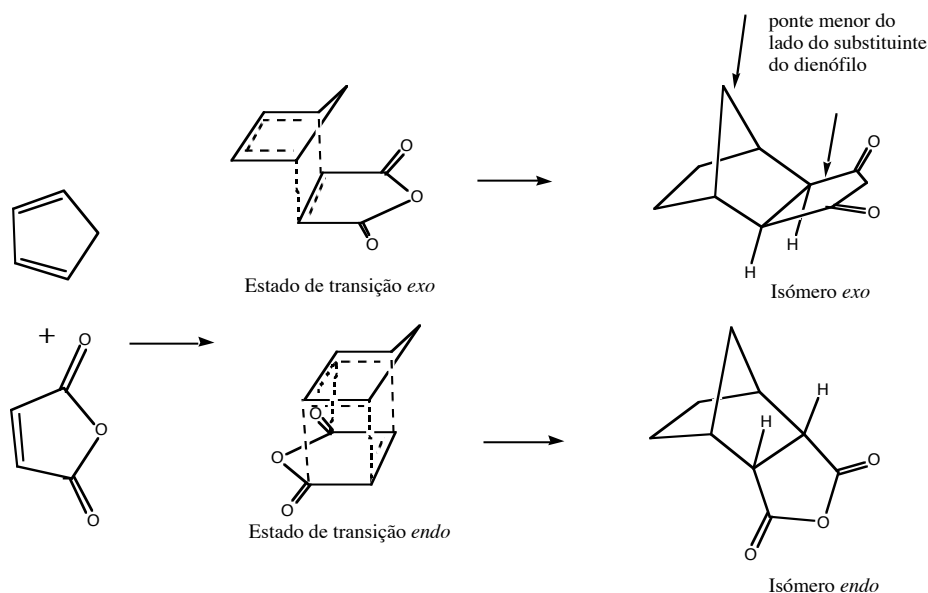
A reacção de Diels-Alder é um método muito utilizado na síntese de compostos com anéis de seis membros, tendo sido desenvolvido por Otto Diels e Kurt Alder, numa série de estudos referenciados, pela primeira vez, em 1929.<sup>149</sup>

A catálise assimétrica da cicloadição de Diels-Alder é um dos mais importantes e estimulantes desafios da síntese orgânica nos nossos dias. Permite a obtenção, com relativa facilidade, de anéis de 6 membros, que podem incluir outros elementos além do carbono. Com esta reacção podem-se formar até 4 centros quirais no anel.<sup>150</sup>

A reacção de Diels-Alder assimétrica começou a ser estudada há cerca de 35 anos, com o estudo da influência dum auxiliar quiral (removível posteriormente) no dienófilo.<sup>151</sup> No entanto, tornou-se ainda mais útil com a descoberta da sua catálise por ácidos de Lewis, em condições suaves. A importância desta catálise foi acentuada pela sua alta enantioselectividade e diastereoselectividade. Podem ser utilizados como catalisadores, ácidos de Lewis derivados do alumínio, titânio, boro, európio ou derivados de outros metais de transição e lantanídeos.<sup>150</sup>

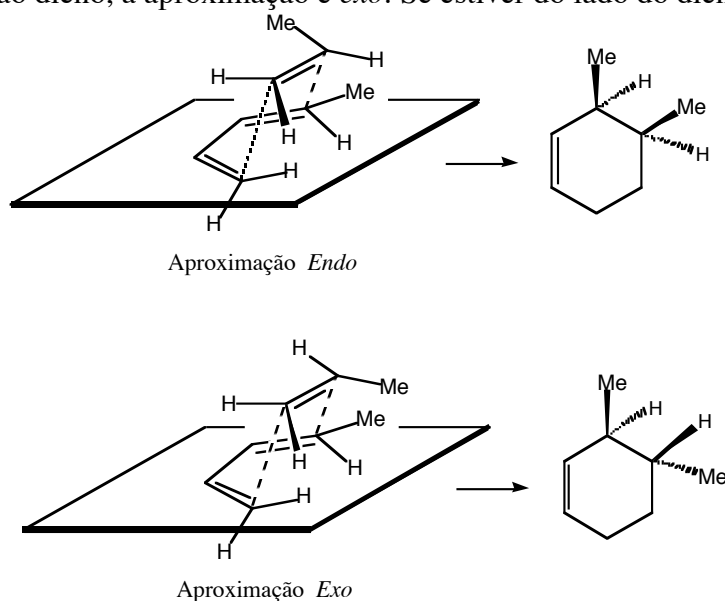
A aproximação do dieno (sistema conjugado com 4 electrões  $\pi$ ) e do dienófilo (sistema com 2 electrões  $\pi$ ) dá-se, preferencialmente, de um modo suprafacial com uma aproximação do tipo *endo*. Este tipo de aproximação é

devido à interacção das orbitais  $\pi$  dos grupos substituintes do dienófilo com o dieno, estabilizando assim o estado de transição:



**Esquema II.3.1** - Estados de transição de dieno cíclico *endo* e *exo* da reacção de Diels-Alder.

A nomenclatura *exo* é aplicada ao produto que se forma quando o substituinte do dienófilo e a ponte mais pequena do dieno cíclico estão do mesmo lado da molécula. Quando estão em lados opostos, atribui-se o nome *endo* ao isômero. Esta nomenclatura também se aplica quando o dieno e o dienófilo não são cíclicos (esquema II.3.2). Se o dienófilo se aproxima com o substituinte do lado oposto ao dieno, a aproximação é *exo*. Se estiver do lado do dieno é *endo*:



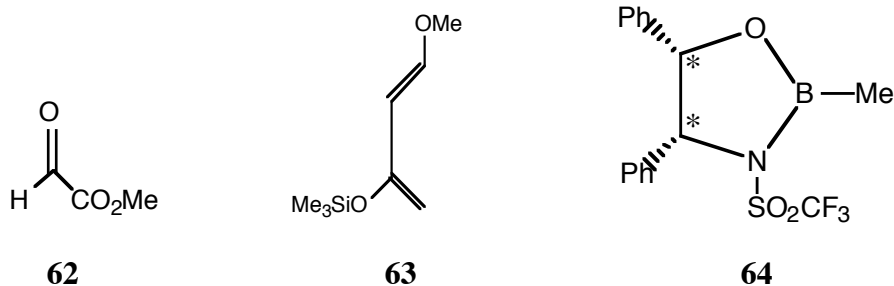
**Esquema II.3.2** - Estados de transição *endo* e *exo* da reacção de Diels-Alder.

As ligações insaturadas podem ser do tipo carbono-carbono (duplas ou triplas), ou carbono-heteroátomo. O dieno tem de ter as ligações duplas do mesmo lado da molécula (*s-cis*) como se pode observar no esquema II.3.2, embora, se estiverem na forma *s-trans* e a estrutura permitir um equilíbrio a reacção também possa ocorrer.<sup>152,153</sup>

A reacção de Diels-Alder catalisada por um ácido de Lewis tornou-se num modo de preparação de muitos compostos (quirais ou não). O processo de activação ocorre por coordenação do grupo carbonilo do dienófilo ao ácido de Lewis (como se pode observar por exemplo na figura II.3.1), sendo relativamente barato pois o catalisador é usado em pequenas quantidades, é regenerável e actua de modo eficiente.<sup>154</sup>

O mecanismo da reacção poderia, em princípio, ser síncrono ou envolver um mecanismo radicalar. Segundo dois estudos<sup>155,156</sup> que utilizaram métodos teóricos *ab initio*, o mecanismo mais favorável é a cicloadição síncrona que envolve barreiras energéticas mais baixas do que outras hipóteses. No entanto, o outro mecanismo, com separação de carga ou birradicalar não deve ser posto de lado pois a diferença de energias é relativamente pequena (3-7 kcal/mol).

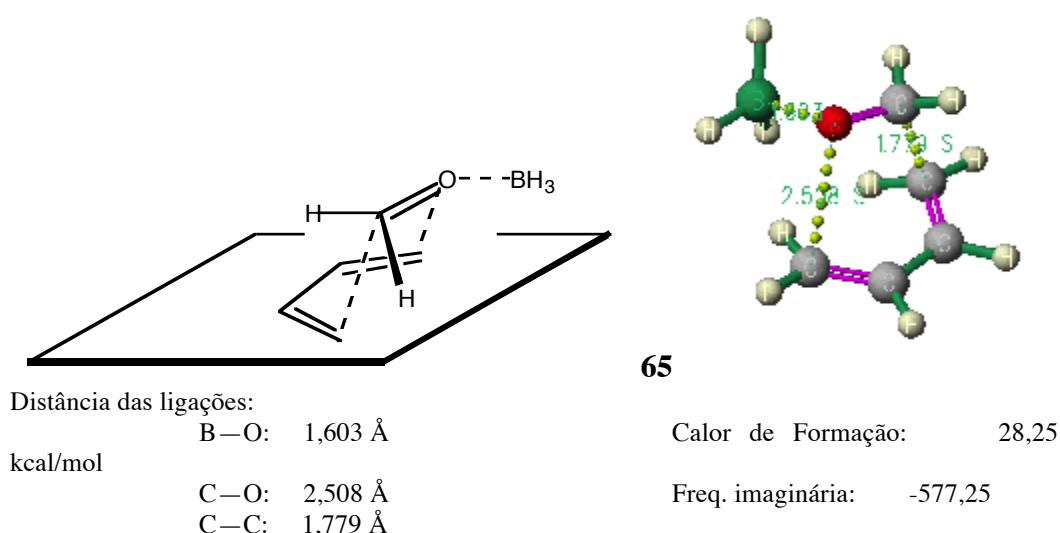
Neste trabalho vão-se caracterizar os estados de transição da cicloadição de Diels-Alder de um glioxilato (**62**) a um dieno de Danishefsky (**63**), catalisada por um complexo de boro, derivado de um amino álcool quiral (**64**). Por análise dos estados de transição procura-se encontrar uma explicação para o valor experimental<sup>154</sup> do excesso enantiomérico. Os estados de transição possíveis são denominados *anti-endo* e *anti-exo*, pois o substituinte do dienófilo e o ácido de Lewis do dienófilo estão em posição *anti*. Os estados de transição simulados em que dienófilo (aldeído) ainda não tem substituintes, não podem ser na realidade classificados como *endo* ou *exo*, e por isso, nestes casos a designação está entre aspas e tem apenas em conta que o catalisador está do lado oposto ao dieno.



### II.3.1 - Determinação do estado de transição *anti-endo* \*

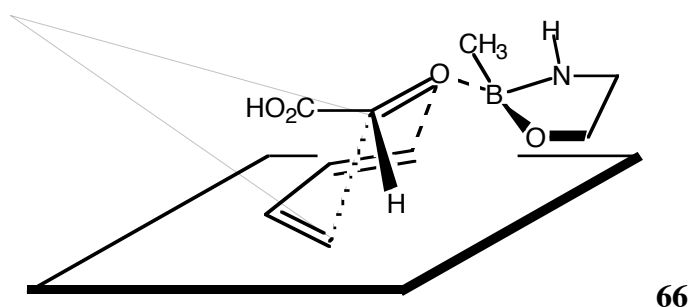
Começa-se por determinar o estado de transição mais simples possível, eliminando todos os substituintes não críticos para a reacção. Depois, vão sendo acrescentados os diversos grupos, optimizando cada passo, como se pode verificar nos estados de transição a seguir descritos. O método utilizado está descrito no capítulo IV.3.

Para controlar se continuamos a ter o estado de transição pretendido, determina-se a frequência imaginária e verifica-se se as distâncias das ligações envolvidas mantêm valores aproximados aos do composto inicial.



**Figura II.3.1** - Estado de transição "*anti-endo*", sem substituintes e com o catalisador mais simples ( $\text{BH}_3$ ).

\* Quando não se pode classificar o estado de transição como *anti-endo*, devido ao facto de o carbono do carbonilo não estar substituído, a designação deste surge entre aspas.



Distância das ligações:

B—O: 1,904 Å

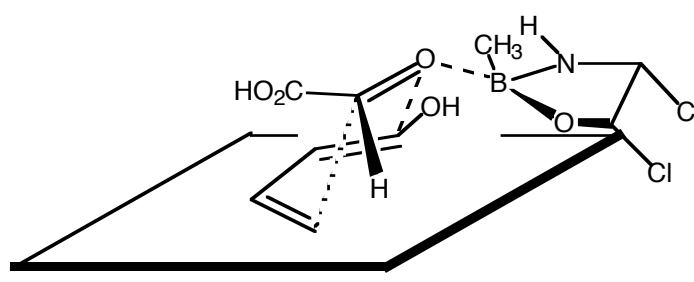
C—O: 2,364 Å

C—C: 1,807 Å

Calor de Formação: -144,62 kcal/mol

Freq. imaginária: -609,43

**Figura II.3.2** - Estado de transição *anti-endo*, com o dienófilo substituído e com o catalisador formado pelo anel do complexo de boro.



Distância das ligações:

B—O: 1,847 Å

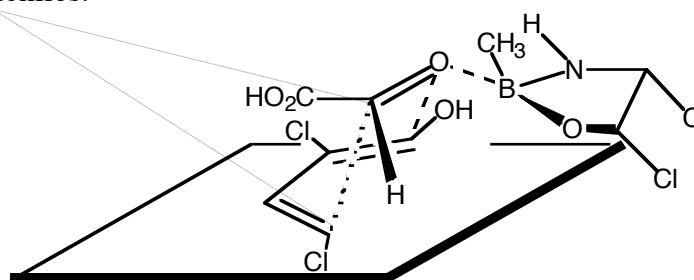
C—O: 2,502 Å

C—C: 1,882 Å

Calor de Formação: -219,03 kcal/mol

Freq. imaginária: -639,00

**Figura II.3.3** - Estado de transição *anti-endo*, com o dienófilo monosubstituído, com o grupo hidroxilo no dieno, e com o catalisador formado pelo anel do complexo de boro com substituintes de cloro nas posições correspondentes às dos grupos fenilos.



Distância das ligações:

B—O: 1,898 Å

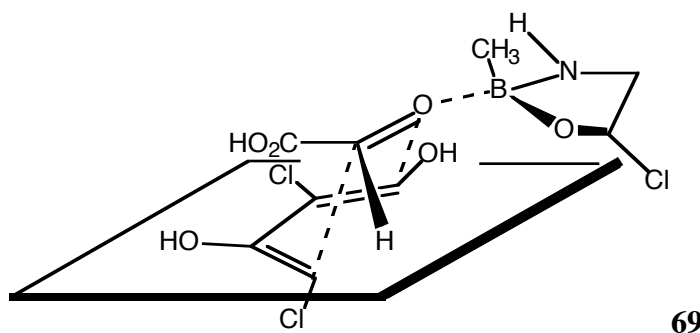
C—O: 2,265 Å

C—C: 1,889 Å

Calor de Formação: -227,66 kcal/mol

Freq. imaginária: -672,41

**Figura II.3.4** - Estado de transição *anti-endo*, com o dienófilo substituído, com átomos de cloro e o grupo hidroxilo como substituintes do dieno, e a presença de um catalisador de boro cíclico.



Distância das ligações:

B—O: 1,831 Å

C—O: 2,710 Å

C—C: 1,881 Å

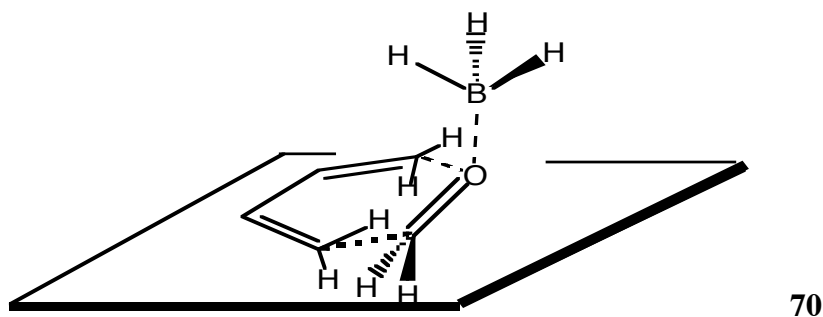
Calor de Formação: -275,68 kcal/mol

Freq. imaginária: -580,49

**Figura II.3.5** - Estado de transição *anti-endo*, diferindo do da figura anterior apenas na adição de mais um substituinte hidroxilo ao dieno.

### II.3.2 - Determinação do estado de transição "*anti-exo*" \*

Dos resultados obtidos, na tentativa de determinar o estado de transição "*anti-exo*" (como se descreve no capítulo IV.3), duas espécies conduziram ao outro estado de transição "*anti-endo*", outra conduziu a uma espécie em que o dieno e o dienófilo estão no mesmo plano (mas com o grupo BH<sub>3</sub> perpendicular a este mesmo plano, figura II.3.6), próxima do produto final:



Distância das ligações:

B—O: 1,809 Å

C—O: 1,445 Å

C—C: 1,518 Å

Calor de Formação: -24,55 kcal/mol

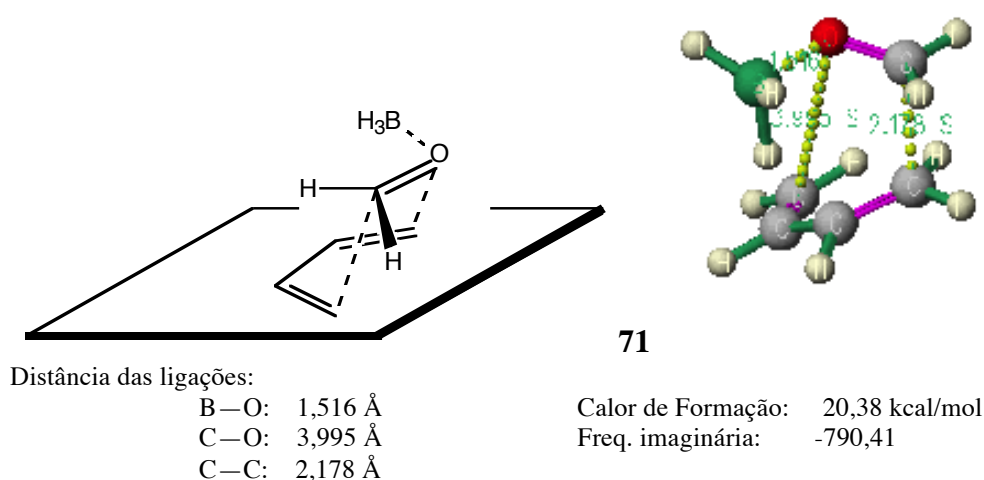
Freq. imaginária: -84,45

**Figura II.3.6** - Estado de transição "*anti-exo*", sem substituintes e com o catalisador mais simples (BH<sub>3</sub>), em que o dieno e o dienófilo estão no mesmo plano.

\* Quando não se pode classificar o estado de transição como *anti-exo*, devido ao facto de o carbono do carbonilo não estar substituído, a designação deste surge entre aspas.

A espécie anterior deve ser instável, pois aqui verifica-se impedimento estereoquímico do dienófilo com os hidrogénios do alceno (figura II.3.6).

Obteve-se ainda outra que é um estado de transição plausível, mas em que a ligação C-O mede 3,9 Å. No entanto, a existência duma única frequência imaginária indica que é um estado de transição, só que é ainda diminuta a extensão da formação da ligação C-O:

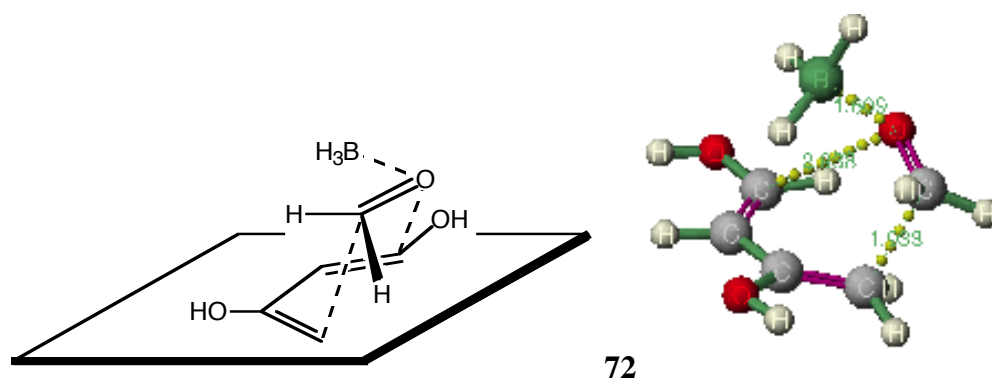


**Figura II.3.7** - Estado de transição "*anti-exo*", sem substituintes e com o catalisador no estado mais simples (BH<sub>3</sub>), em que a ligação C-O ainda não está em formação.

Tendo como base este estado de transição, os cálculos não permitiram, contudo, obter estruturas estáveis, referentes aos estados de transição *anti-exo* de estruturas mais próximas da final, e que estariam de acordo com o excesso enantiomérico obtido experimentalmente (94%).<sup>154</sup>

### II.3.3 - Determinação dos estados de transição *anti-endo* e *anti-exo* com substituintes OH no dieno.

Calcularam-se as estruturas mais simples com grupos hidroxilo nos átomos onde a estrutura final tem tais substituintes. Obtiveram-se estruturas bastante aceitáveis às quais se adicionaram em seguida mais substituintes.

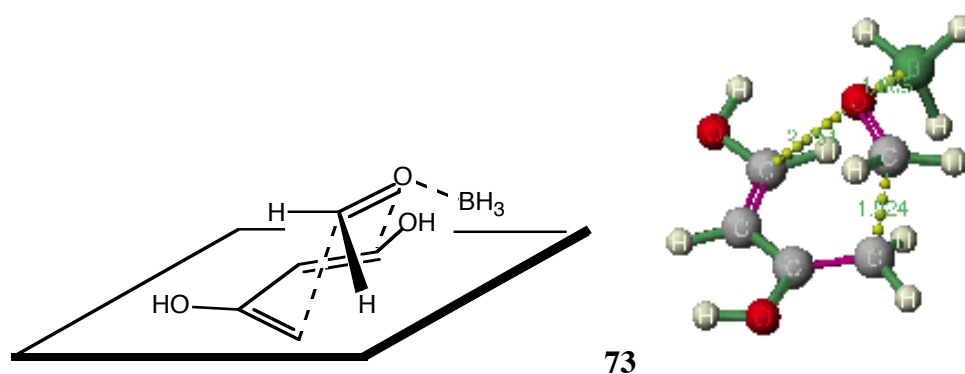


Distância das ligações:

B—O: 1,609 Å  
C—O: 2,938 Å  
C—C: 1,933 Å

Calor de Formação: -77,41 kcal/mol  
Freq. imaginária: -592,33

**Figura II.3.8** - Estado de transição "*anti-exo*" simples, com substituintes OH no dieno.

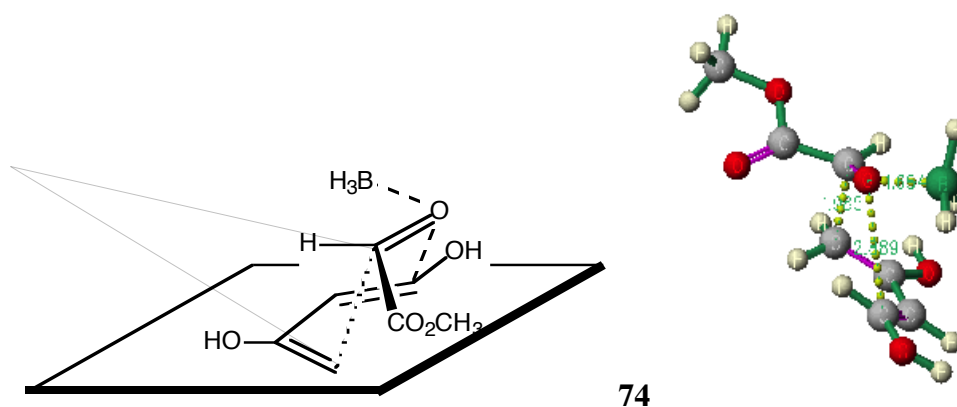


Distância das ligações:

B—O: 1,605 Å  
C—O: 2,751 Å  
C—C: 1,924 Å

Calor de Formação: -79,03 kcal/mol  
Freq. imaginária: -583,18

**Figura II.3.9** - Estado de transição "*anti-endo*" simples, com substituintes OH no dieno.



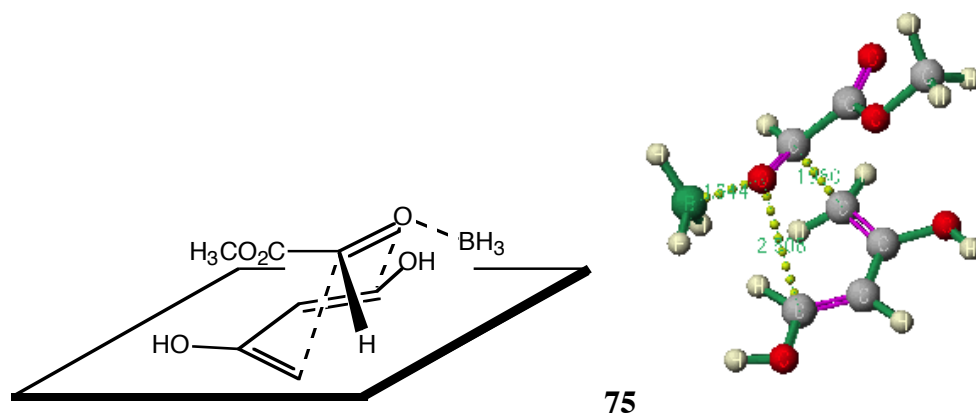
Distância das ligações:

B—O: 1,654 Å  
C—O: 2,889 Å  
C—C: 1,985 Å

Calor de Formação: -154,87 kcal/mol  
Freq. imaginária: -535,28

**Figura II.3.10** - Estado de transição *anti-exo* com adição do grupo éster metílico e substituintes OH no dieno.





Distância das ligações:

B—O: 1,644 Å

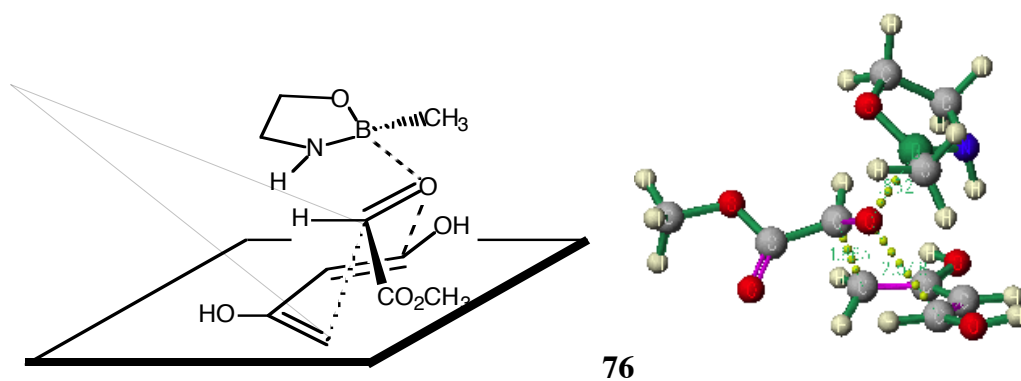
C—O: 2,808 Å

C—C: 1,980 Å

Calor de Formação: -154,27 kcal/mol

Freq. imaginária: -534,98

**Figura II.3.11** - Estado de transição *anti-endo* com adição do grupo éster metílico e substituintes OH no dieno.



Distância das ligações:

B—O: 1,852 Å

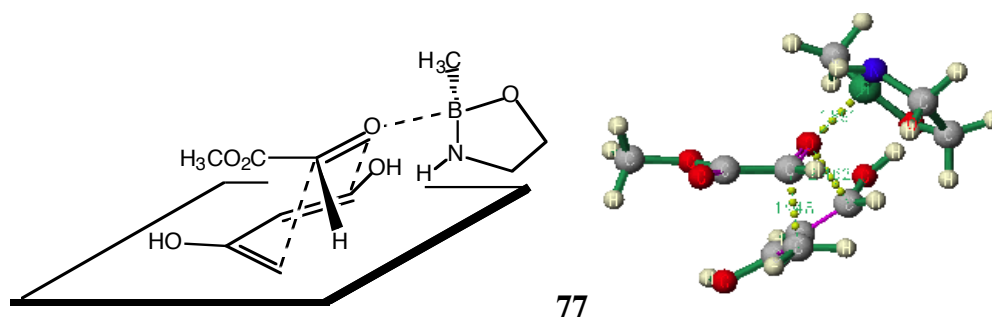
C—O: 2,548 Å

C—C: 1,865 Å

Calor de Formação: -249,21 kcal/mol

Freq. imaginária: -588,05

**Figura II.3.12** - Estado de transição *anti-exo* com adição do grupo éster metílico, grupo do boro e substituintes OH no dieno.



Distância das ligações:

B—O: 1,891 Å

C—O: 2,462 Å

C—C: 1,948 Å

Calor de Formação: -251,60 kcal/mol

Freq. imaginária: -564,65

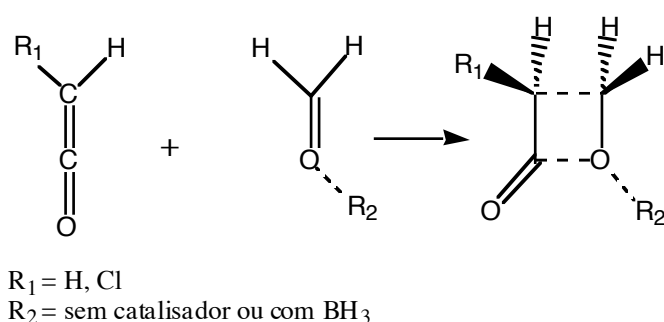
**Figura II.3.13** - Estado de transição *anti-endo* com adição do grupo éster metílico, grupo do boro e substituintes OH no dieno.

Dos cálculos sobre os estados de transição estudados, e apesar de não terem sido otimizados<sup>154</sup> todos os estados de transição com os substituintes presentes no dieno de Danishefsky, é possível extrair algumas conclusões:

1 - A energia correspondente ao calor de formação do estado de transição da cicloadição pelo modo *anti-endo* é sistematicamente inferior à cicloadição pelo modo *anti-exo* (compararam-se por exemplo os valores da figura II.3.12 com os da figura II.3.13), o que permite concluir ser aquele arranjo mais estável do que o *anti-exo*.

2 - a utilização de catálise por complexos de boro com grupos substituintes maiores, por oposição a  $\text{BH}_3$ , tende a ampliar as diferenças entre os dois tipos de estados de transição, permanecendo a geometria *anti-endo* mais estável.

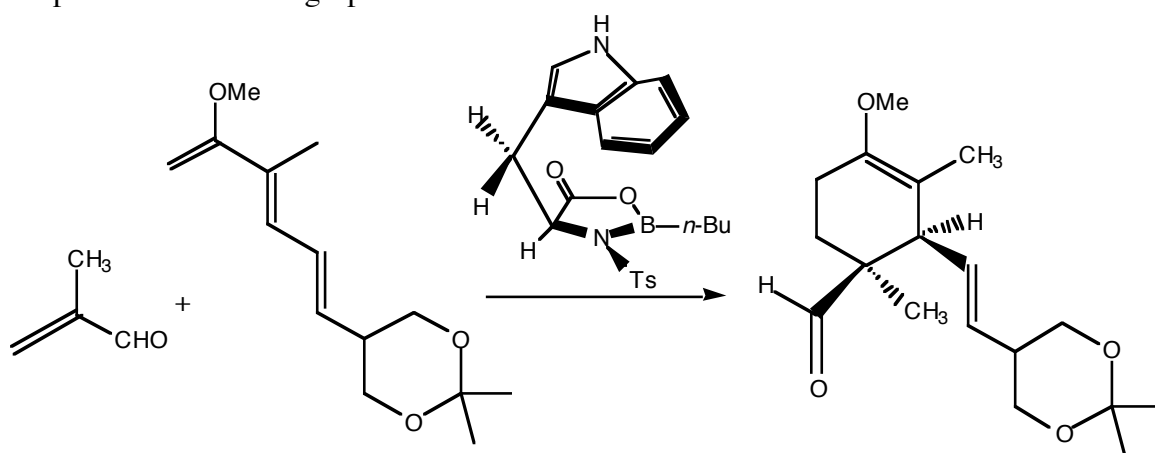
Podemos estabelecer um paralelo com resultados obtidos por Lecea e colaboradores,<sup>157</sup> que utilizaram métodos puramente teóricos, *ab initio* (Gaussian 92), no estudo dos estados de transição da reacção de formaldeído com cetenos monosubstituídos.



**Esquema II.3.3** - Reacção de formaldeído com cetenos monosubstituídos

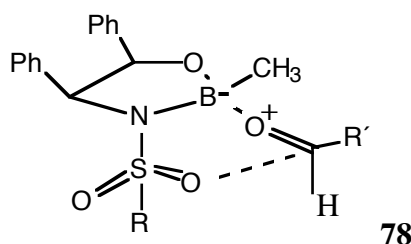
Embora as estruturas não sejam semelhantes (esquema II.3.3), se se compararem as distâncias das ligações C-O e C-C do estado de transição descrito por aqueles autores, com o estado de transição da figura II.3.1, verifica-se que só diferem em cerca de 0,2 Å. Os autores concluíram também que há impedimento, quando o  $\text{BH}_3$  está do lado do grupo substituinte, havendo portanto um estado de transição muito mais estável que o outro e conduzindo a um excesso

enantiomérico. Na reacção em estudo neste capítulo, também há uma muito maior estabilidade de uma das formas (*anti-endo*), devido a haver impedimento estereoquímico na outra espécie (*anti-exo*), como se pode observar, embora com uma estrutura simplificada, nas figuras II.3.7, II.3.8, II.3.10 e II.3.12. Aqui existe uma forte interacção entre o ácido de Lewis e os grupos substituintes do dieno. Isto também se verifica no estudo efectuado em 1994 pela equipa de Corey<sup>155</sup> (esquema II.3.4) em que o aumento do excesso enantiomérico é, também, devido a impedimentos entre o grupo substituinte do dieno e o catalisador de boro.



**Esquema II.3.4** - Reacção de síntese com catalisador derivado de boro.

Estudos efectuados por Nevalainen<sup>158</sup> em 1994 (de um complexo de boro idêntico ao que está em estudo), usando métodos *ab initio*, indicam a possibilidade de, no aducto formado entre o complexo de boro e o carbonilo, poderem existir ligações entre o grupo sulfonilo do complexo de boro e o carbono do carbonilo:

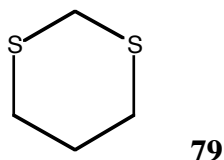


**Figura II.3.14** - Estado de transição do estudo de Nevalainen.

Esta nova interacção pode ter influência na estabilidade do estado de transição, mas o seu estudo não foi incluído nesta dissertação. Outro aspecto que pode ter influência importante mas que foi igualmente omitido nesta dissertação, refere-se à influência do solvente, como demonstra um estudo com métodos *ab initio* realizado por Blake.<sup>159</sup> Contudo, o facto de se tratar de uma reacção electrocíclica retirar-lhe-ia o peso que decerto teria, caso se se tratasse de uma reacção iónica.

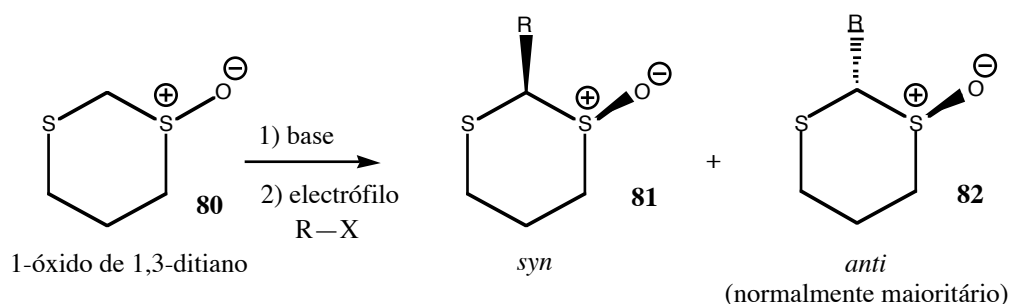
## II.4 - Estereoquímica da oxidação de enxofres em 1,3-ditianos.

Ditianos são heterociclos de seis membros com dois átomos de enxofre. A oxidação de 1,3-ditianos (**79**) é de grande importância, possibilitando a introdução de um grupo no carbono adjacente (aldeído, ácido, acilo, amida, álcool, etc.) aos átomos de enxofre.



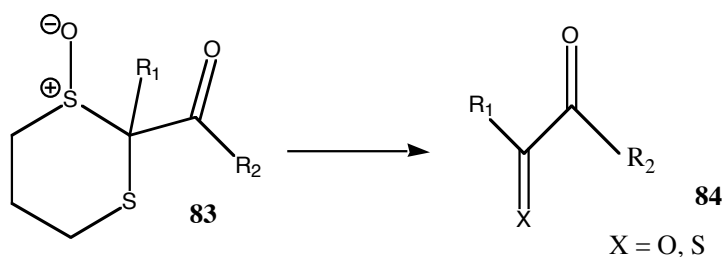
**Figura II.4.1** - Estrutura do 1,3-ditiano.

Esta via sintética tem vantagens sobre outros métodos sintéticos alternativos tais como a facilidade de obtenção dos materiais de partida, a diversidade de grupos que se podem introduzir e a alta estereosseletividade observada nas reacções.<sup>160</sup>

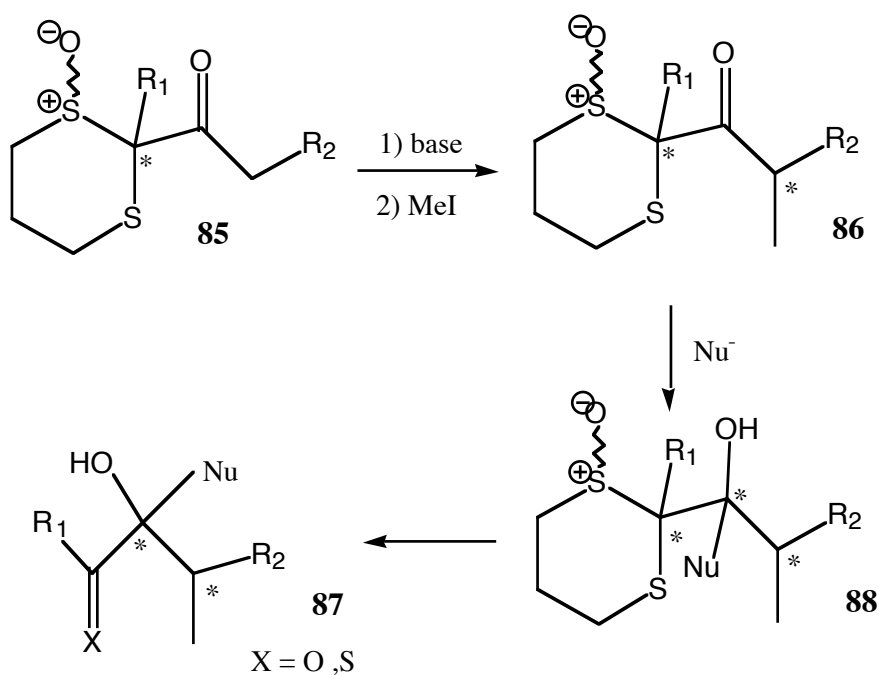


**Esquema II.4.1** - Introdução de um grupo em 1-óxido-1,3-ditiano.

Por outro lado o anel ditiano dá facilmente origem a um grupo carbonilo, utilizando-se muitas vezes como grupo protector:<sup>161</sup>

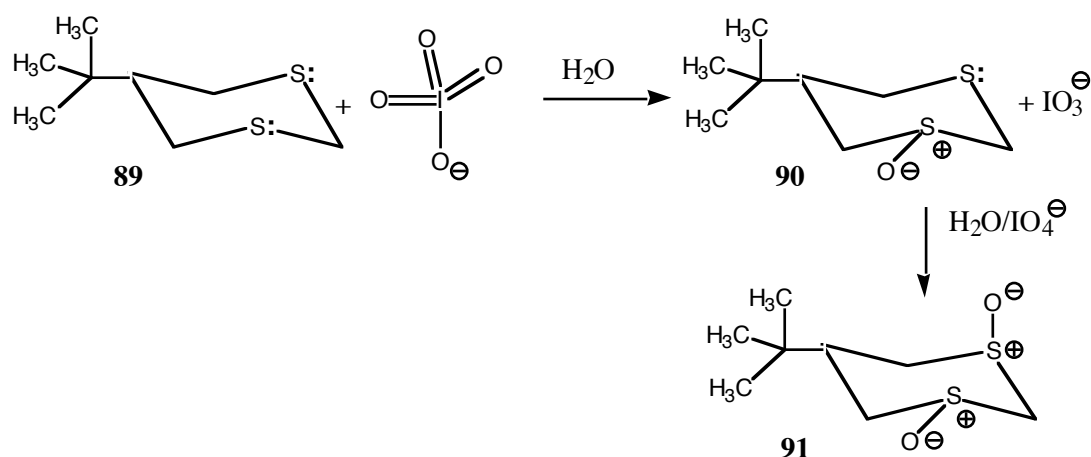
**Esquema II.4.2** - Formação de um grupo carbonilo a partir de um ditiano.

Page<sup>161,162</sup> e colaboradores conseguiram estereoespecificidades que atingiram os 23:1 de enolatos de 2-acil-1,3-ditianos, podendo variar esta razão em função da base utilizada, do solvente, da temperatura e do grupo R<sub>1</sub>. O 1-óxido de 2-acil-1,3-ditiano (**85**) é particularmente interessante como elemento de estereocontrole porque permite ainda uma adição nucleófila estereocontrolada ao grupo carbonilo, sem perda do grupo auxiliar. Pode também ser utilizado como uma unidade de construção sintética (sintão).



**Esquema II.4.3** - 1-Óxido de 2-acil-1,3-ditiano (**85**) como elemento de estereocontrolo.

Page<sup>163</sup> e colaboradores verificaram experimentalmente que ao oxidar 5-*t*-butilo-1,3-ditiano com periodato de sódio, o primeiro oxigénio fica em posição equatorial, havendo ainda uma estereoquímica *cis* em relação ao grupo *t*-butilo. Ao fazer a oxidação do segundo enxofre este oxigénio fica em posição axial, ou seja, os oxigénios estão em posição estereoquímica *trans*, com o anel em cadeira.



**Esquema II.4.4** - Reacção da oxidação de 5-*t*-butilo-1,3-ditiano com periodato.

Nesta última parte da dissertação estudar-se-ão os estados de transição conducentes aos vários dissulfóxidos possíveis, com vista a clarificar tal preferência estereoquímica.

Calcularam-se os estados de transição da oxidação equatorial e axial do ditiano e ditiano mono-oxidado com periodato, para comparar a primeira com a segunda oxidação. Variaram-se também substituintes na posição 5 do anel, para testar a influência de grupos volumosos (*t*-butilo) que impeçam variações na conformação, grupos electrodadores ( $\text{NH}_2$ ), electroatractores ( $\text{CF}_3$ ) e grupos neutros como o  $\text{CH}_3$  e o  $\text{H}$ . Os resultados podem ser observados nas entradas 1-5 da tabela II.4.1. Também se estudou a influência do grupo *t*-butilo na posição 5 do anel do 1,4-ditiano (entrada 8 da tabela II.4.1).

Esta reacção de oxidação foi também estudada usando outro agente oxidante: um perácido. Este pode ter um efeito um pouco diferente do periodato pois trata-se agora de um agente oxidante ainda mais electrófilo. Com o perácido foram usados como substituintes o hidrogénio e o *t*-butilo (entradas 6 e 7).

O meio utilizado foi o aquoso ( $\epsilon=78,5$ ), pois no laboratório as reacções de oxidação são frequentemente realizadas em água.

Após a determinação dos estados de transição, fez-se um estudo das orbitais HOMO das moléculas que vão sofrer oxidação, que são apresentadas aqui coloridas, segundo a densidade electrónica ou segundo o seu potencial electrostático. Este modo de apresentação facilita a visualização da direcção em que melhor ocorrem os ataques electrófilos, durante a oxidação. No estudo de ataques nucleófilos devem ser estudadas as orbitais LUMO.

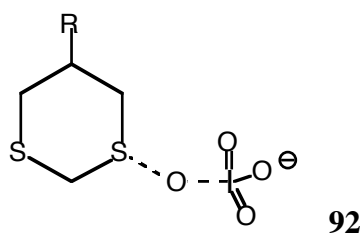
**Tabela II.4.1** - Calores de formação e distâncias de ligações dos estados de transição obtidos.

Periodatos		Oxidação de 1,3-ditiano		Oxidação de 1,3-ditiano monossulfonilo equatorial	
		equatorial	axial	equatorial	axial
R=H	$\Delta H_f^{ts}$	-430,01	-429,50	-470,85	-469,83
	$d_{S-O}$	1,603	1,610	1,601	1,609
Entrada 1	$d_{I-O}$	1,913	1,913	1,914	1,911
R=CH <sub>3</sub>	$\Delta H_f^{ts}$	-434,52	-434,44	-475,72	-474,22
	$d_{S-O}$	1,602	1,609	1,602	1,610
Entrada 2	$d_{I-O}$	1,914	1,913	1,915	1,914
R= <i>t</i> -Bu	$\Delta H_f^{ts}$	-449,54	-449,15	-489,82	-489,88
	$d_{S-O}$	1,602	1,606	1,600	1,609
Entrada 3	$d_{I-O}$	1,914	1,912	1,915	1,911
R=CF <sub>3</sub>	$\Delta H_f^{ts}$	-583,85	-582,68	-623,77	-622,52
	$d_{S-O}$	1,598	1,606	1,596	1,607
Entrada 4	$d_{I-O}$	1,917	1,917	1,918	1,917
R=NH <sub>2</sub>	$\Delta H_f^{ts}$	-425,47	-423,73	-465,09	-465,17
	$d_{S-O}$	1,601	1,608	1,599	1,608
Entrada 5	$d_{I-O}$	1,915	1,913	1,916	1,914
<b>Perácidos</b>		<b>equatorial</b>	<b>axial</b>	<b>equatorial</b>	<b>axial</b>
R=H	$\Delta H_f^{ts}$	-91,77	-90,92	-131,68	-130,87
	$d_{S-O}$	2,599	2,589	2,594	2,577
	$d_{H-O}$	1,839	1,841	1,839	1,841
Entrada 6	$d_{O-O}$	1,570	1,572	1,571	1,574
R= <i>t</i> -Bu	$\Delta H_f^{ts}$	-111,68	-110,46	-151,32	-150,61
	$d_{S-O}$	2,588	2,582	2,649	2,571
	$d_{H-O}$	1,838	1,841	1,839	1,841
Entrada 7	$d_{O-O}$	1,571	1,573	1,564	1,575
		<b>1,4-Ditiano</b>		<b>1,4-Ditiano monossulfonilo equatorial</b>	
<b>Periodatos</b>		<b>equatorial</b>	<b>axial</b>	<b>equatorial</b>	<b>axial</b>
R= <i>t</i> -Bu	$\Delta H_f^{ts}$	-443,64	-444,20	-478,25	-478,50
	$d_{S-O}$	1,602	1,613	1,602	1,611
Entrada 8	$d_{I-O}$	1,916	1,912	1,916	1,912

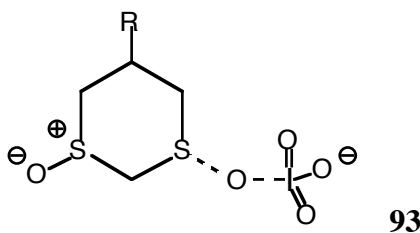
Notas à tabela: Constante dielétrica = 78,5 (água) Distâncias das ligações em Angstroms  
 Calor de formação em Kcal/mol



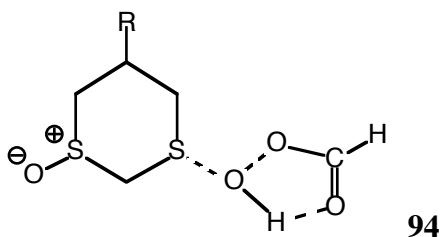
Em seguida, podem-se observar as várias estruturas dos estados de transição em estudo:



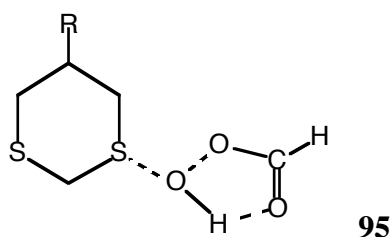
**Figura II.4.2** - Periodato 1,3-ditiano.



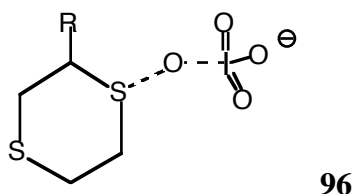
**Figura II.4.3** - Periodato 1,3-ditiano monossulfóxido.



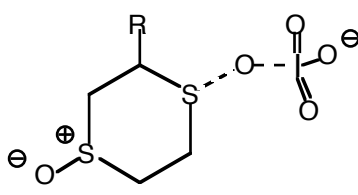
**Figura II.4.4** - Perácido 1,3-ditiano monossulfóxido.



**Figura II.4.5** - Perácido 1,3-ditiano.

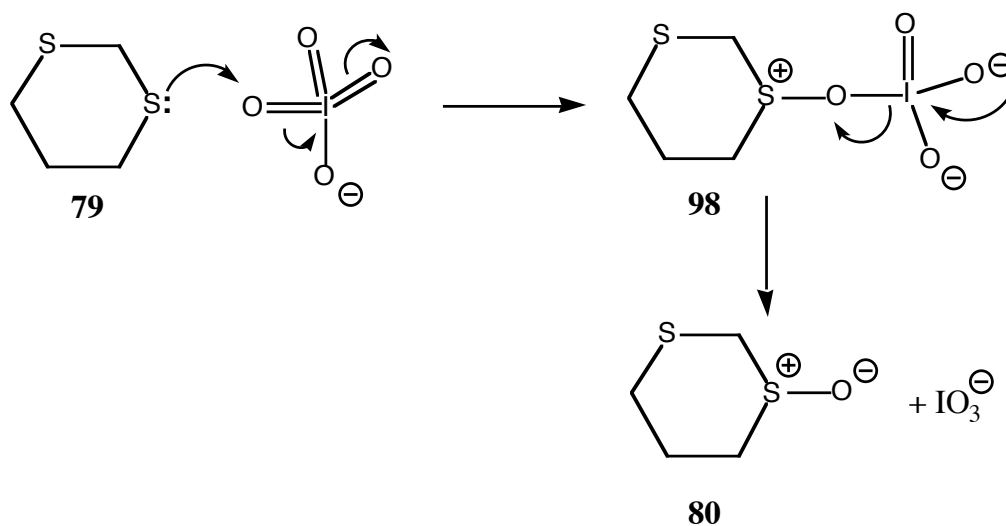


**Figura II.4.6** - Periodato 1,4-ditiano.

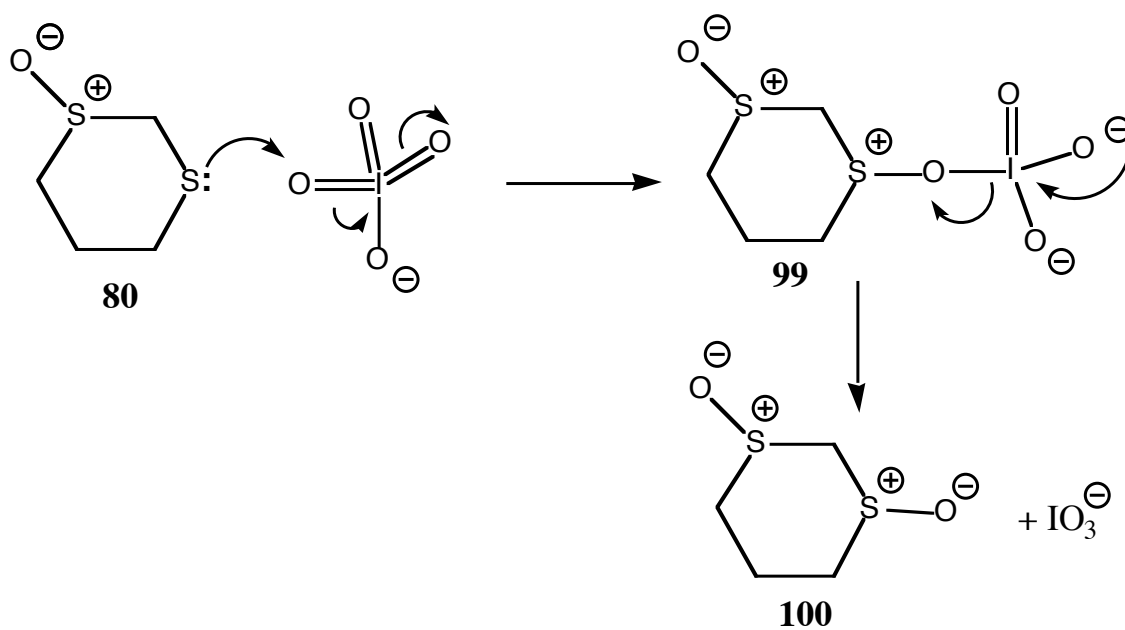


**Figura II.4.7** - Periodato 1,4-ditiano monossulfóxido.

Quanto ao mecanismo com o periodato podemos postular dois tipos, um por uma via iônica:

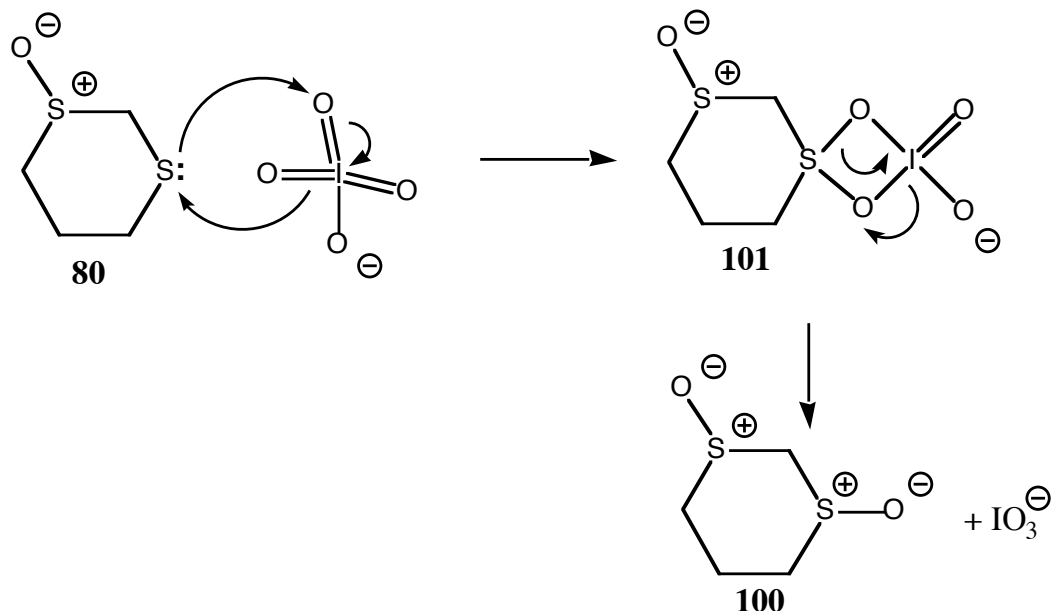


**Esquema II.4.5** - Oxidação do primeiro enxofre por via iônica.



**Esquema II.4.6** - Oxidação do segundo enxofre pela via iônica.

que corresponde aos estados de transição em estudo e, outro, por uma via de mecanismo síncrono, em que apenas a primeira oxidação é por via iónica:

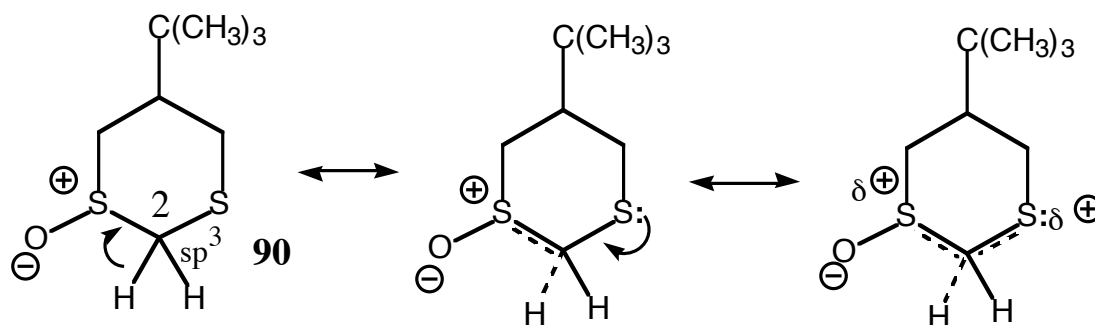


**Esquema II.4.7** - Oxidação do segundo enxofre pela via do mecanismo síncrono.

De referir ainda que este mecanismo passa por um estado de transição que continua a ser iónico. Na sequência do desenvolvimento deste trabalho este estado de transição vai ser optimizado e ser comparado com o tipo de estado de transição referido nos esquemas II.4.5 e II.4.6.

Por análise de resultados obtidos experimentalmente<sup>164,165</sup>, verifica-se que a primeira oxidação se dá facilmente, mas que a segunda, já se dá com maior dificuldade, embora a reacção aparentemente seja a mesma. Isto pode ser confirmado pelo facto de que se a reacção for feita com excesso de periodato, a oxidação nos dois enxofres não ser total, existindo uma maior quantidade de monossulfóxido. Estes resultados podem ser explicados assumindo que a presença do primeiro sulfóxido retira alguma nucleofilicidade ao outro enxofre, por deslocalização da nuvem electrónica, baixando assim, a capacidade de ataque nucleófilo deste. Esta hipótese a ter em conta, prende-se com o facto de poder haver uma certa deslocalização da ligação do protão da posição 2 (que agora, devido à presença do sulfóxido, é mais ácido, como se verifica, por exemplo, no

dimetilssulfóxido), formando-se uma ligação S-C com carácter parcial de ligação dupla na deslocalização da nuvem electrónica (ver esquema II.4.8).



**Esquema II.4.8** - Mecanismo da deslocalização da ligação do protão da posição 2.

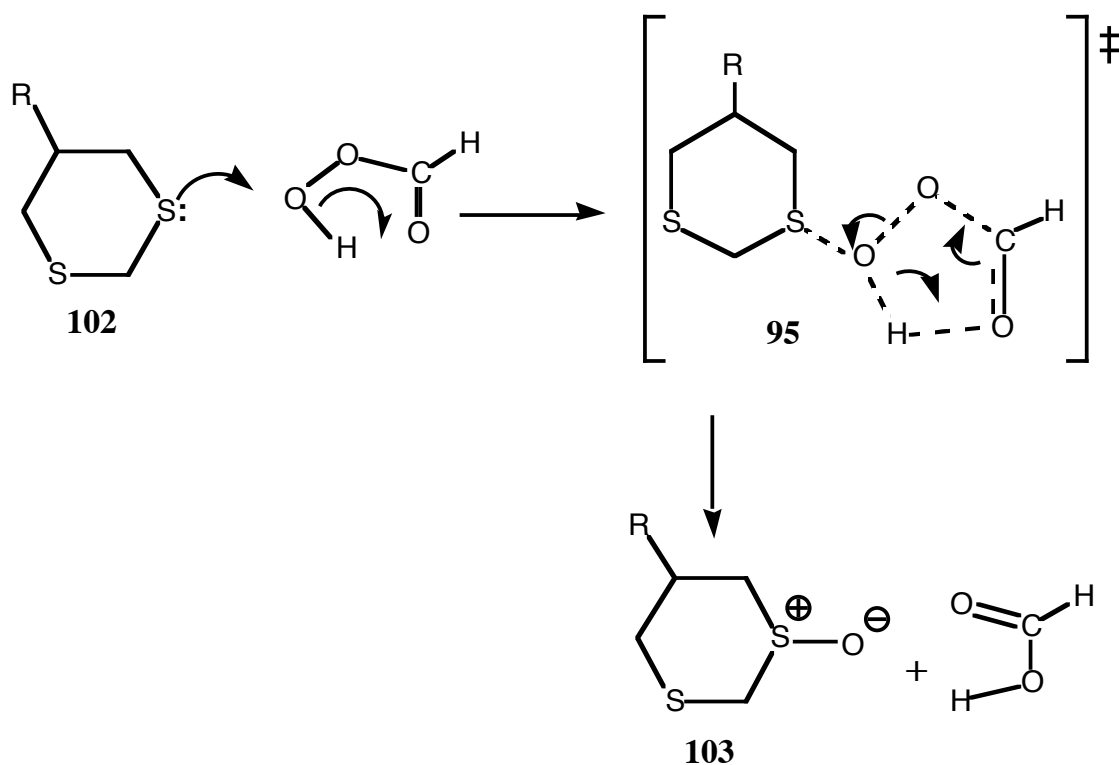
O carbono 2 vai ter então um maior carácter  $sp^2$ . A rigidez da estrutura seria assegurada pelo grupo *t*-butilo que, além disso, poderia estabilizar as cargas positivas do anel. O  $CF_3$  (ver tabela II.4.1, entrada 4) teria assim um efeito oposto, ao atrair a nuvem electrónica. Para verificar esta hipótese efectuaram-se cálculos análogos com 1,4-ditiano, em que a coalescência não era possível, devido a existirem 2 átomos entre os enxofres. Contudo os resultados obtidos para os estados de transição, não mostram uma menor estabilidade do 1,4-ditiano monossulfonilo se comparado com o correspondente isómero 1,3 (tabela II.4.1, entrada 3 e 8).

Os resultados obtidos pelo cálculo dos calores de formação das espécies intervenientes na primeira oxidação estão de acordo com os resultados obtidos experimentalmente, ou seja, a oxidação do ditiano com periodatos (esquema II.4.5) conduz ao sulfóxido em posição equatorial. Na segunda oxidação, contudo, os resultados experimentais não são inteiramente concordantes com os resultados esperados dos cálculos teóricos (ver coluna do 1,3-ditiano monossulfonilo da tabela II.4.1). Enquanto que estes apontavam para a formação de um estado de transição com aproximação equatorial, experimentalmente,

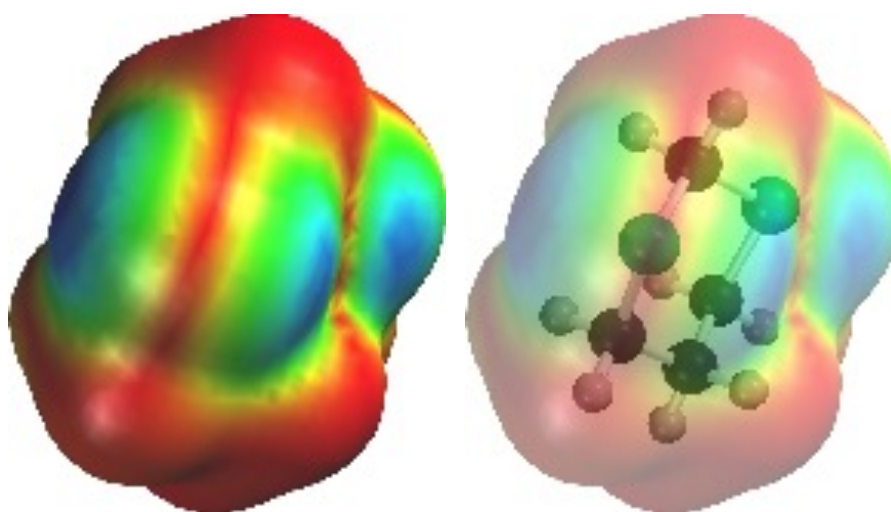
obtém-se o segundo oxigênio com a configuração axial. No entanto no caso de o grupo substituinte R ser *t*-butilo ou NH<sub>2</sub> (ver tabela II.4.1, entradas 3 e 5), os calores de formação dos estados de transição equatoriais e axiais são praticamente iguais.

Para testar a hipótese de a oxidação com um oxidante mais electrófilo poder ser diferente, calcularam-se também os estados de transição da mesma oxidação, mas utilizando o ácido perfórmico como oxidante (ver esquema II.4.9). Os resultados mostram uma preferência equatorial quer na primeira oxidação quer na segunda oxidação (ver tabela II.4.1, entradas 6 e 7). Deve-se referir que nesta parte não há ainda um suporte experimental na discussão dos resultados.

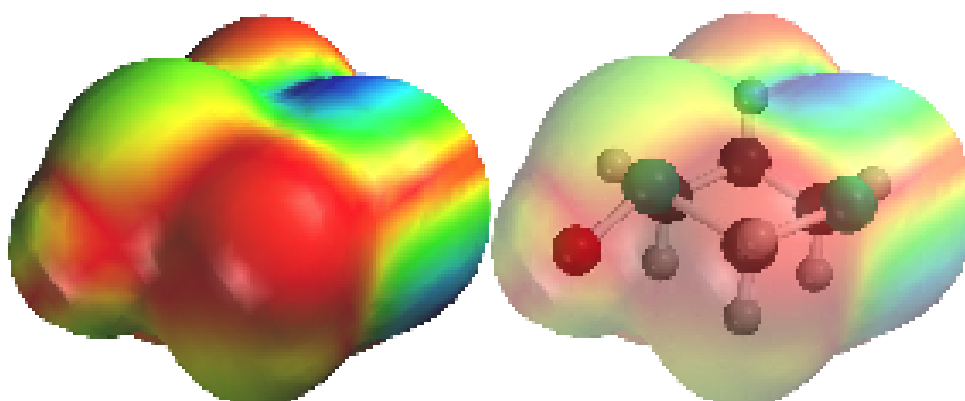
Determinaram-se ainda os estados de transição para o 1,4-ditiano e 1,4-ditiano monossulfóxido (tabela II.4.1, entrada 8), aqui foi encontrada uma preponderância na aproximação equatorial na primeira oxidação e axial na segunda, não existindo também um suporte experimental.



**Esquema II.4.9** - Mecanismo de oxidação de 1,3-ditanos com perácido.



**Figura II.4.8** - Representação da densidade electrónica colorida pela orbital HOMO do 1,3-ditiano (**79**).

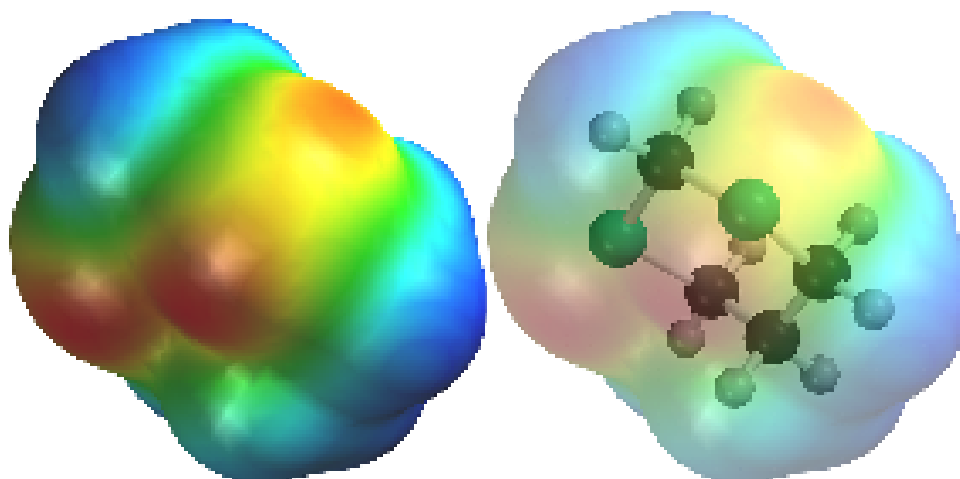


**Figura II.4.9** - Representação da densidade electrónica colorida pela orbital HOMO do 1,3-ditiano monossulfóxido (**80**).

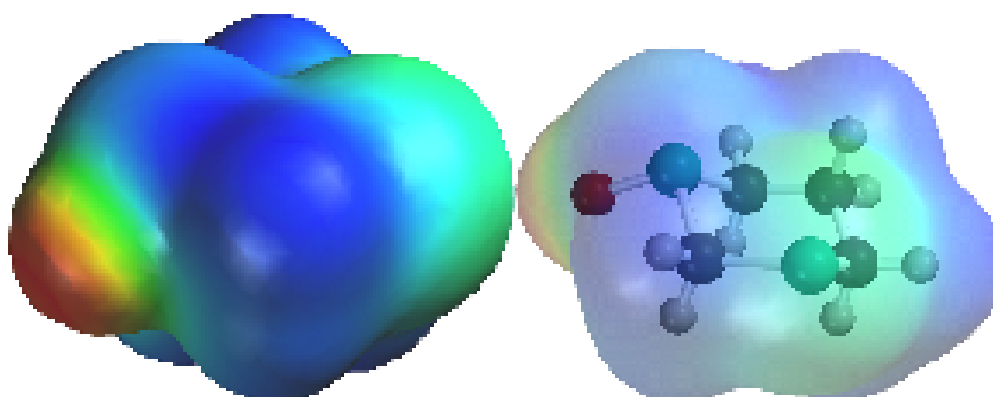
Ao analisar os resultados (cálculos realizados no programa Spartan com o parâmetro PM3) obtidos nas representações da densidade electrónica colorida pela orbital HOMO (porque o ditiano actua como nucleófilo) verifica-se que existe uma preferência pela orientação equatorial no 1,3-ditiano. Isto é justificado devido ao oxidante ter um carácter electrófilo e a zona equatorial estar um pouco mais negativa (a azul), como se pode observar na figura II.4.8. Estes resultados

estão de acordo com os valores experimentais e os calores de formação obtidos dos estados de transição, com métodos semiempíricos (ver tabela de resultados II.4.1, entradas 1-3) em que o estado de transição com direcção equatorial tem uma menor energia, como se pode observar na coluna relativa ao 1,3-ditiano na tabela II.4.1. Em relação à segunda oxidação observando a figura II.4.9 verificámos uma ligeira preferência pela posição axial pois aqui a zona azul está ligeiramente mais escura, mas a intensidade na posição equatorial é quase equivalente, o que não está totalmente de acordo com os resultados experimentais.

Consideremos, agora, os resultados do potencial electrostático na superfície de densidade electrónica que corresponde, aproximadamente, à superfície de van der Waals (figura II.4.10 e figura II.4.11; cálculos feitos no programa Spartan com o parâmetro PM3). No reagente da primeira oxidação, o 1,3-ditiano, observa-se uma zona de maior potencial electrostático negativo, em orientações axiais dos enxofres, que corresponde à zona vermelha da figura II.4.10. O oxidante aproxima-se com uma orientação axial. Isto não confirma os resultados semiempíricos dos calores de formação dos estados de transição obtidos em que o estado de transição com direcção equatorial tem uma menor energia. Na segunda oxidação (figura II.4.11) a zona mais negativa está mais ou menos igualmente distribuída pelas zonas axiais e equatoriais do enxofre, como se pode verificar pela cor verde no enxofre. Deste modo, o oxidante pode também aproximar-se por uma direcção axial, não invalidando no entanto a via equatorial, pois sob este ponto de vista as duas aproximações parecem ser equivalentes. Também se pode pôr a hipótese de na segunda oxidação o nucleófilo que ataca ser o próprio periodato, por um mecanismo síncrono exemplificado no esquema II.4.7.



**Figura II.4.10** - Distribuição do potencial electrostático na superfície de densidade electrónica do ditiano (**79**).



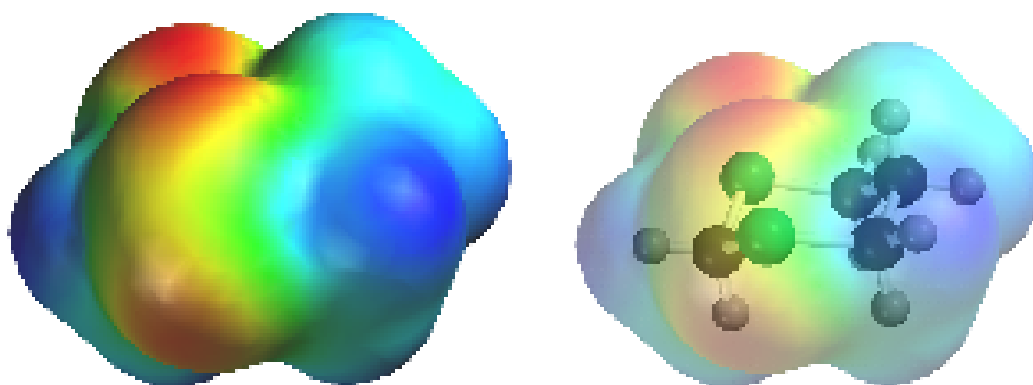
**Figura II.4.11** - Distribuição do potencial electrostático na superfície de densidade electrónica do ditiano com um enxofre oxidado (**80**).

Recorrendo apenas a cálculos semi-empíricos até agora citados não conseguimos uma explicação para a configuração axial da segunda oxidação do enxofre.

Recentemente e com a evolução rápida dos programas de cálculo e do aumento exponencial das *performances* dos computadores, foi possível repetir o estudo anterior dos reagentes com métodos *ab initio*. O programa utilizado foi o Spartan<sup>29</sup> em Hartree-Fock com base 6-31G\*. Ao contrário dos resultados dos

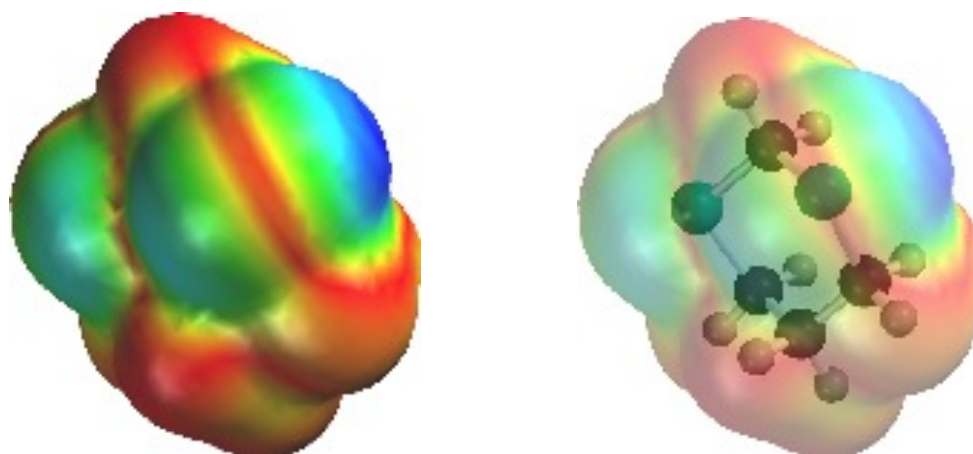


cálculos semi-empíricos com PM3, podemos observar concordância com os resultados experimentais. Isto demonstra desde logo ao utilizador, a atitude que deve ter, em relação aos resultados de cálculos de química computacional: não existem receitas mágicas nem programas de cálculo inquestionáveis, mas sim, todos os resultados devem ser comparados com os de outros métodos e analisados tendo em conta os dados experimentais disponíveis. Um programa pode funcionar bem num determinado estudo, mas funcionar mal num outro estudo análogo.



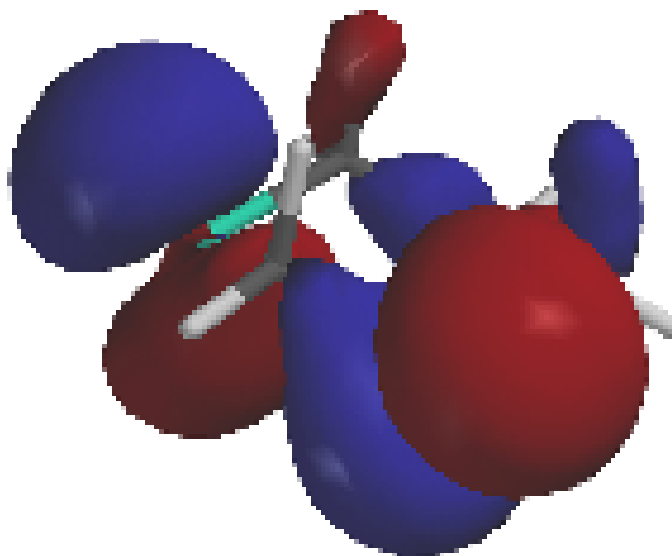
**Figura II.4.12** - Potencial electrostático de 1,3-ditiano na superfície de densidade electrónica (79).

O potencial electrostático, pode fornecer informação sobre o local mais provável de ataque a um electrófilo. Segundo a figura II.4.12, não existe diferença significativa entre a orientação equatorial e axial.



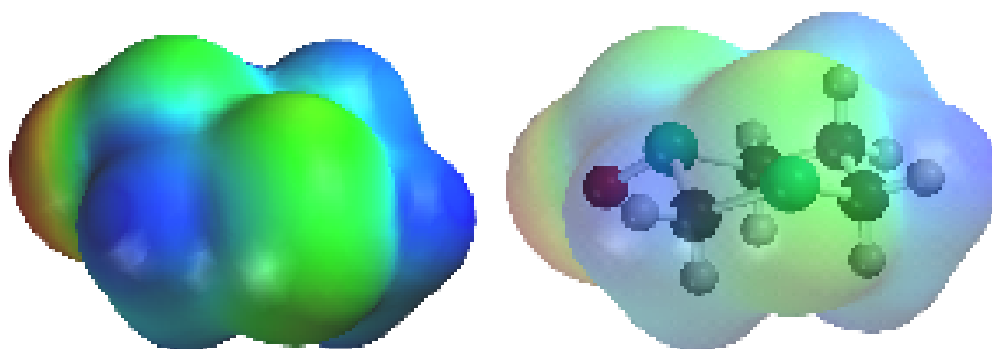
**Figura II.4.13** - Densidade total de 1,3-ditiano mapeada pela orbital HOMO (79).

Pela observação da figura II.4.13, referente à densidade total de 1,3-ditiano mapeada pela orbital HOMO, verifica-se que a intensidade é maior na posição equatorial, o que está de acordo com os resultados experimentais, prevendo-se um ataque electrófilo nesta zona da molécula.



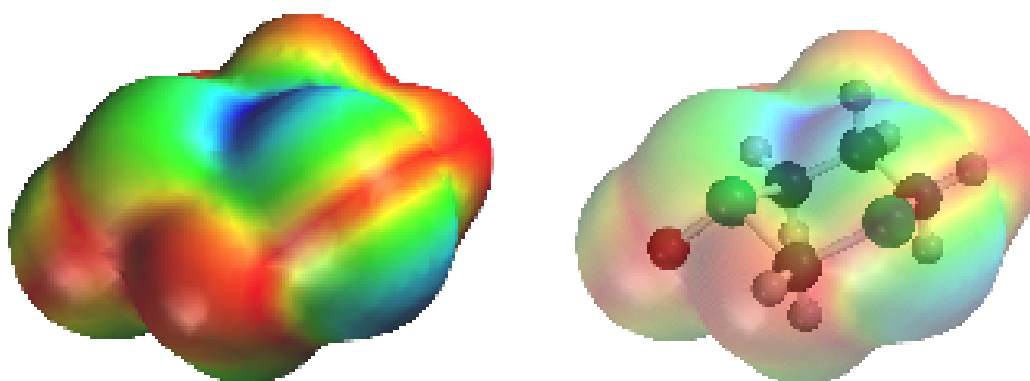
**Figura II.4.14** - Densidade da HOMO de 1,3-ditiano (79).

Da figura II.4.14, que representa densidade electrónica da orbital HOMO, tiramos as mesmas conclusões. Os lóbulos maiores encontram-se em posição equatorial, facilitando o ataque com essa orientação.



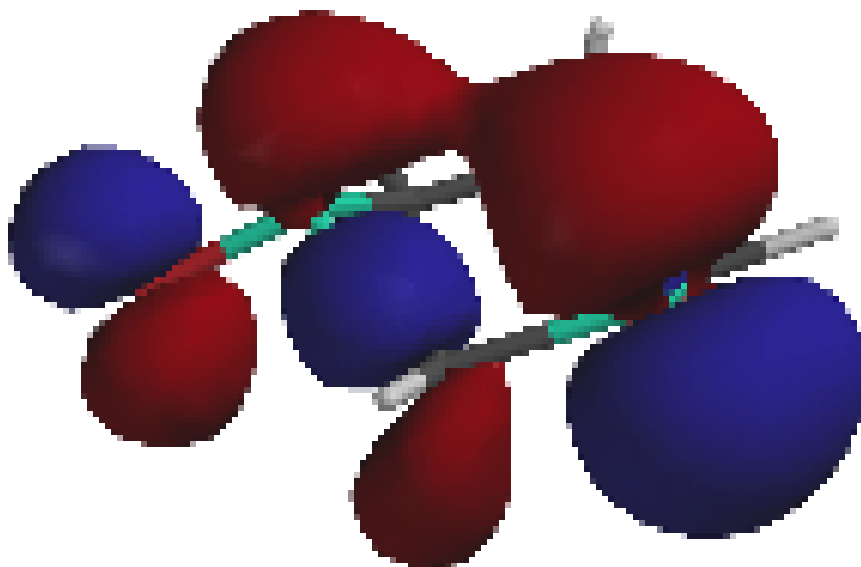
**Figura II.4.15** - Potencial electrostático de 1,3-ditiano monossulfóxido na superfície de densidade electrónica (80).

Analisando a figura II.4.15, podemos concluir que o potencial electrostático, mais uma vez, não deverá coincidir com a orientação do ataque visto não existir diferença significativa entre a orientação equatorial e axial do 1,3-ditiano monossulfóxido.



**Figura II.4.16** - Densidade total de 1,3-ditiano monossulfóxido mapeada pela orbital HOMO (80).

Pela observação da figura II.4.16 referente à densidade total de 1,3-ditiano mapeada pela HOMO, verifica-se agora que a intensidade da cor (azul) é maior na posição axial, indicando uma maior tendência a ataques electrófilos segundo esta orientação, o que está de novo de acordo com os resultados experimentais.



**Figura II.4.17** - Densidade da orbital HOMO de 1,3-ditiano monossulfóxido (80).

Analisando a figura II.4.17, que representa a densidade da orbital HOMO na molécula de 1,3-ditiano-monossulfóxido e comparando-a com a figura II.4.16, podemos observar diferenças muito importantes, nomeadamente no que se refere ao sinal das funções de onda que descrevem as orbitais HOMO nas suas moléculas. Assim, enquanto que para o ditiano, os lóbulos axiais apresentam sinal oposto, implicando que um electrófilo para atacar um lóbulo seria repellido pelo outro, no monossulfóxido os lóbulos axiais têm o mesmo sinal, sobrepondo-se para formar uma zona única de alta probabilidade electrónica. Agora, um ataque por um electrófilo pode ocorrer em qualquer dos átomos de enxofre, mas mais provavelmente, no átomo com menor estado de oxidação.

Os diversos factores combinam-se na molécula de monossulfóxido, para a promoção do ataque em posição axial, conferindo uma alta regio e estereosseletividade à reacção, em perfeito acordo com os dados experimentais.

Recorrendo apenas a cálculos semi-empíricos, que não são parametrizados para orbitais d, seria muito improvável chegarmos a estas conclusões. Mesmo com um método *ab initio* usando bases mais reduzidas, não nos foi possível observar as diferenças que apontamos quando usamos a base 6-31G\*.

### III - Conclusões

#### III.1 - Estudo teórico do mecanismo em meio básico e neutro da reacção de equilíbrio entre um ácido hidroxâmico e a *O*-acil-hidroxilamina correspondente.

O estudo da reacção de equilíbrio, entre os ácidos hidroxâmicos estudados e as hidroxilaminas *O*-aciladas correspondentes, parece indicar que em termos de estabilidade, esta é maior para as hidroxilaminas com substituintes aromáticos no átomo de azoto. Pelo contrário, os ácidos hidroxâmicos são mais estáveis que as *O*-acil-hidroxilaminas correspondentes, quando os substituintes ligados ao azoto não são aromáticos (ver tabela II.1.1).

Por análise das correspondentes energias de activação, verifica-se que estas são maiores quando partimos da *O*-acil-hidroxilamina, no caso de os substituintes serem aromáticos, o que corresponde a uma maior dificuldade na passagem da hidroxilamina ao ácido hidroxâmico correspondente. A reacção em sentido contrário é mais facilitada e tem uma energia de activação menor (ver os valores entre parêntesis da tabela II.1.1). Se os substituintes não forem aromáticos a energia de activação já é maior, quando partimos do ácido hidroxâmico, do que se partirmos *O*-acil-hidroxilamina correspondente. Aqui, a passagem da *O*-acil-hidroxilamina ao ácido hidroxâmico correspondente é mais facilitada.

Existe um mecanismo possível (intermediário tetraédrico), em que os intermediários têm uma energia menor do que a do intermediário oxaziridina, no caso de os solventes serem polares, devido à estrutura do próprio intermediário. No entanto, se os solventes forem pouco polares, a via oxaziridina é mais favorável na maioria dos casos estudados.

Verifica-se também, que os valores do calor de formação são menores nas espécies em estudo (*O*-acil-hidroxilaminas, ácidos hidroxâmicos e intermediários), quando os valores da constante dielétrica são maiores que 30. Nos estados de transição estudados, os valores do calor de formação são menores a partir de uma constante dielétrica do meio maior que 50.

O estudo da reacção de conversão do ácido hidroxâmico na *O*-acil-hidroxilamina, em meio básico, revela que as *O*-acil-hidroxilaminas ionizadas são mais estáveis que os correspondentes ácidos hidroxâmicos ionizados, se os substituintes ligados ao azoto forem aromáticos. Os ácidos hidroxâmicos ionizados já são mais estáveis que as *O*-acil-hidroxilaminas ionizadas, se os substituintes no átomo de azoto forem alifáticos.

Quanto às energias de activação referentes às energias de interconversão, estas são menores partindo dos ácidos hidroxâmicos ionizados, com substituintes aromáticos, do que partindo das correspondentes *O*-acil-hidroxilaminas ionizadas. Para os substituintes não aromáticos a reacção a partir dos ácidos hidroxâmicos ionizados é mais dificultada, com uma energia de activação maior do que se se iniciar a reacção com *O*-acil-hidroxilaminas ionizadas. O estado de transição aniónico tem valores de calor de formação bastante mais baixos comparativamente ao estado de transição neutro. As energias de activação também são, em todos os casos, mais baixas para a reacção em meio básico do que em meio neutro.

### **III.2 - Estudo teórico do mecanismo da aziridinação de hidroxilaminas.**

Os resultados mostram que a aziridinação pelo passo 2b (ver esquema II.2.2), o que envolve uma oxaziridina como estado de transição, é globalmente mais favorável do que se a reacção se der pelo passo 1. Também se conclui que os estados de transição aniónicos são mais favoráveis em relação aos neutros,

pois têm um valor menor de energia de activação e são mais estáveis. A reacção é assimétrica e é favorecida por solventes mais polares. Os substituintes do grupo olefínico são influentes na reacção através do impedimento que criam no estado de transição, o que de resto está de acordo com os resultados experimentais encontrados.

### **III.3 - Estudo dos estados de transição da catálise assimétrica da cicloadição de Diels-Alder por um complexo de boro.**

A determinação destes estados de transição é diferente dos anteriores, pois aqui existem logo à partida, três ligações em que se estuda a sua variação. Os estados de transição obtidos permitem verificar que existe uma influência do ácido de Lewis utilizado (complexo de boro) e os grupos substituintes do dieno, que, devido a um impedimento estereoquímico, vão dar origem a que na reacção a percentagem de um isómero formado (*anti-endo*) seja muito maior que a do outro isómero (*anti-exo*). Esta conclusão está de acordo com os resultados experimentais.

### **III.4 - Estereoquímica da oxidação de enxofres em 1,3-ditianos.**

A primeira oxidação do enxofre dá-se facilmente por um mecanismo de ataque nucleófilo do 1,3-ditiano ao oxigénio do periodato, dando origem a um estado de transição iónico conduzindo depois ao 1,3-ditiano equatorial. Isto é verificado pela maior estabilidade dos estados de transição calculados, pois todas as formas equatoriais têm menores valores de calores de formação (tabela II.4.1). Estes resultados são também confirmados, se analisarmos as orbitais HOMO e a densidade electrónica, que é maior na orientação equatorial.



Na segunda oxidação, pela análise dos resultados de cálculos semi-empíricos das orbitais HOMO e da densidade electrónica, verifica-se que o ataque parece dar-se indiferentemente por via axial ou equatorial pois a zona de maior densidade electrónica está distribuída igualmente pelas duas zonas acima e abaixo do plano médio do anel. Existe também uma falta de concordância dos resultados experimentais com os valores do calor de formação dos estados de transição obtidos. Aqui, a introdução na posição equatorial do segundo oxigénio continua a ser energeticamente preferida.

Por outro lado, ao fazerem-se os cálculos teóricos por métodos *ab initio* ambas as posições equatorial e axial dos sulfóxido são racionalizadas. Com efeito, pelo estudo das orbitais que resultam de cálculos *ab initio* a segunda oxidação é mais favorável quando produz um sulfóxido na posição axial, o que está de acordo com os resultados experimentais.

Esta dissertação lista uma grande variedade de problemas químicos que podem ser tratados por métodos computacionais. Torna-se igualmente óbvio que a química computacional se tenderá a reforçar no futuro, dependendo o seu êxito da capacidade de previsão de novas reacções e na simulação de novas estruturas químicas. O avanço na velocidade de computação, uma maior precisão na parametrização, um conhecimento mais detalhado dos mecanismos químicos e o abaixamento do custo dos computadores, constituirão decerto factores capazes de fazer progredir enormemente esta área da ciência. Contudo, em última análise será sempre o confronto dos resultados teóricos com a experiência que continuará a validar todos os nossos modelos.

## IV - Métodos de cálculo utilizados

### IV.1 Estudo teórico do mecanismo em meio básico e neutro da reacção de equilíbrio entre um ácido hidroxâmico e a *O*-acil-hidroxilamina correspondente.

O estudo da reacção envolve a optimização da geometria das moléculas, intermediários e estados de transição, obtendo-se valores do calor de formação com vista à definição e viabilidade dos passos da reacção mais favoráveis.

Vejamos agora alguns programas de computador utilizados, como por exemplo o MOPAC 6 (Molecular Orbital Package) que foi utilizado em alguns cálculos. Este programa está instalado em computadores Silicon Graphics da série Indy. A outra parte do trabalho foi feito em Macintosh das séries IIX e IIvi, o programa utilizado foi o CAChe 3.0 (Computer Aided Chemistry). Dos vários programas que fazem parte do CAChe utilizou-se o Editor e MOPAC e o Vizualizer. O Editor foi utilizado para construir e visualizar as espécies resultantes do cálculo, o MOPAC para os cálculos das energias e optimização das estruturas a um nível da mecânica quântica, mas utilizando parâmetros semiempíricos (PM3 e AM1). O Vizualizer foi usado para ver e trabalhar os gráficos resultantes de cálculos feitos no MOPAC. Para transferir os ficheiros entre o sistema Macintosh e o sistema Unix utilizou-se o programa Fetch 2.1.

Mais tarde já foi possível efectuar outros cálculos, utilizando o programa MOPAC 94, alteração da versão 6.10 que integra o programa COSMO que permite simular diferentes meios definindo previamente a constante dieléctrica. O estudo de alguns dos componentes da reacção foi feito em cinco meios que se caracterizam por constantes dieléctricas diferentes:  $\epsilon=1$  (fase gasosa), 10 (diclorometano), 30, 50 e 78,5 (água). Calculou-se também para cada componente, dois valores de energia utilizando dois conjuntos de parâmetros de cálculo diferentes: PM3 e AM1.

A optimização de algumas moléculas foi feita por construção da estrutura no Editor, seguida de uma primeira optimização desta através dos dados que o programa tem de distâncias, ângulos, tamanhos e hibridizações dos vários átomos. A optimização final foi feita depois no MOPAC.

Para alguns intermediários, a primeira optimização simples foi feita com as ligações "activas" do núcleo do estado de transição protegidas (ligações que estão a sofrer alterações), para não haver quebras. Depois, e ainda mantendo as mesmas protecções, optimizou-se a estrutura da espécie intermediária com o MOPAC. Desprotegeu-se a estrutura resultante e optimizou-se de novo, tendo em atenção se a estrutura se mantinha equivalente, sem quebras de ligações ou outras alterações significativas.

Os estados de transição foram determinados com uma estratégia mais ou menos idêntica à dos intermediários. Começou-se por determinar os valores mais próximos das ligações "activas" na estrutura do estado de transição, em seguida estes valores são mantidos fixos e optimiza-se essa mesma estrutura. Depois desprotegeram-se as ligações fixas e repete-se a optimização por minimização do gradiente no programa. Se não houver uma alteração significativa da estrutura do estado de transição, em princípio esta será uma estrutura credível para o estado de transição pretendido. Esta hipótese é confirmada pelo cálculo do espectro vibracional no MOPAC para verificar a existência de um valor imaginário de vibração, característico dos estados de transição.

Para determinar o estado de transição nesta parte do trabalho, construiu-se um gráfico em que, para cada comprimento da ligação C-N, se optimiza e se calcula a energia da espécie correspondente aos diversos valores da distância da ligação C-O (estados de transição **9** e **31**, esquemas II.1.5 e II.1.6). Fazem-se variar os valores das duas ligações entre 1,4 e 2,5 Å com intervalos de 0,1 Å. Devido a podermos iniciar o cálculo com:

- ambas as ligações com comprimentos de 1,4 Å,
- uma ligação com 1,4 Å e outra com 2,5 Å e vice versa,
- ambas as ligações com 2,5 Å,

acontece que obtemos assim, desde já, quatro possíveis vias para calcular o mesmo estado de transição. O cálculo é feito por exemplo, determinando para cada valor da ligação C-N (ex.

1,4 Å) as energias de otimização das várias moléculas com diferentes valores da ligação C-O (de 1,4 a 2,5 Å com intervalos de 0,1 Å). Para o valor seguinte de ligação C-N (1,5 Å) faz-se o mesmo cálculo, para os diversos valores de C-O. Além disso, se trocarmos a sequência das ligações, isto é, se formos agora calcular para um valor da ligação C-O, a energia das várias moléculas, com a ligação C-N a variar entre 1,4 e 2,5 Å, duplicamos o número de vias de cálculo do estado de transição. Podemos deste modo, obter oito vias diferentes originando oito gráficos, o que garante um maior rigor do estado de transição obtido. O gráfico de onde se vai obter o estado de transição é constituído por três eixos, sendo o dos XX e o dos YY correspondentes aos comprimentos das ligações e o dos ZZ, correspondente aos calores de formação. O cálculo do gráfico demora cerca de cinco dias (no Macintosh IIfx) no caso de usarmos um meio diferente da fase gasosa.

Obtido o gráfico, determina-se o estado de transição que normalmente se costuma situar numa zona do gráfico em que há uma elevação com forma de "dorso", encontrando-se o estado de transição na ligeira depressão que existe a meio do dorso. A fase seguinte passa pela optimização da molécula obtida anteriormente, usando a minimização de gradiente, utilizando-se para isso o MOPAC. Este cálculo deve ter poucos ciclos (2 ou 3) e os gradientes terem um valor pequeno, o que significa que a molécula não necessitou de alterações significativas para ser optimizada. A molécula é então observada no EDITOR, verificando-se através do comprimento das ligações que coexiste a ligação que se vai quebrar com a ligação em formação. Origina-se assim, no caso em estudo, um anel trigonal de oxaziridina formado pelos átomos de C, O e N. O resto dos átomos devem ainda ser observados, pois pode ter acontecido quebra ou formação de novas ligações, sem que haja alteração óbvia da fórmula no écran.

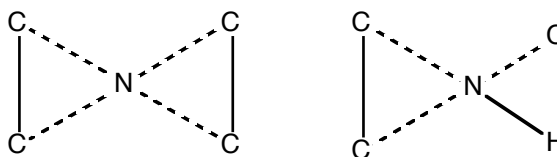
Por último, como já se referiu, deve-se calcular o espectro vibracional usando o programa MOPAC, para verificar a existência de um valor imaginário de vibração característico dos estados de transição.

Neste trabalho tentou-se determinar em diferentes meios (fase gasosa,  $\epsilon=10$ ,  $\epsilon=30$ ,  $\epsilon=50$  e  $\epsilon=78,5$ ) os estados de transição em estudo.

#### IV.2 - Estudo teórico do mecanismo da aziridinação de alcenos.

A otimização foi feita num Macintosh IIx utilizando os mesmos programas do trabalho anterior. A otimização foi feita em fase gasosa com uma exceção: o estudo feito para determinar os efeitos de solvatação em certos estados de transição em estudo. Os parâmetros usados na otimização foram PM3 e AM1.

A determinação dos estados de transição foi feita primeiramente por uma otimização do centro activo com uma estrutura do mesmo tipo, mas o mais simples possível:



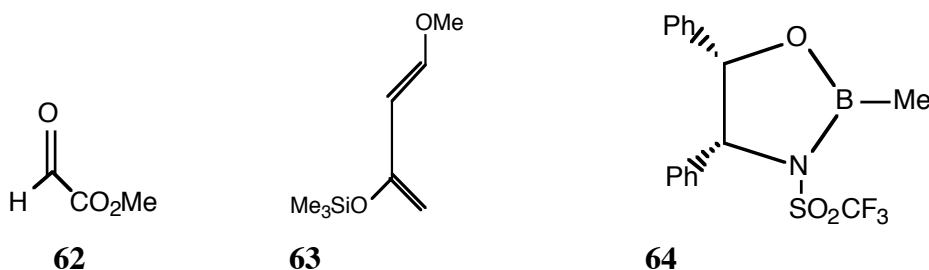
**Figura IV.2.1** - Centro activo dos estados de transição.

Depois de otimizar estas estruturas verificou-se se correspondiam a um estado de transição: valores razoáveis dos comprimentos de ligação e determinação da existência da frequência imaginária. As ligações em alteração foram depois protegidas e adicionaram-se outros grupos do estado de transição pretendido, optimizou-se a estrutura, depois desprotegeram-se todas as ligações e optimizou-se de novo. Confirmou-se de novo se a estrutura resultante correspondia a um estado de transição.

### IV.3 - Estudo dos estados de transição da catálise assimétrica da cicloadição de Diels-Alder por um complexo de boro.

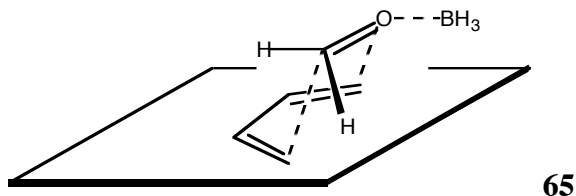
As estruturas e os cálculos foram feitos, tal como nos casos anteriores, no programa CAChe 3.0 instalado num Macintosh IIX. Os cálculos foram efectuados usando o programa MOPAC 94. Utilizou-se como parâmetro de cálculo AM1 porque é o único em que o elemento boro está parametrizado.

Começou-se por determinar as energias de formação dos vários reagentes:



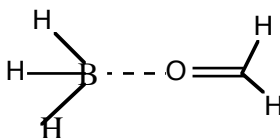
#### IV.3.1 - Determinação do complexo de boro simplificado

O estado de transição **65** (figura IV.3.1) foi determinado variando a ligação B-O no complexo com formaldeído e otimizando cada uma das espécies (figura IV.3.2). Obteve-se um gráfico (figura IV.3.3) em que não se observou nenhum dorso característico da zona do estado de transição. Recalculou-se de novo a parte central das distâncias com intervalos menores, obteve-se então uma zona com um dorso de onde se retirou a espécie correspondente (figura IV.3.4). Minimizou-se o gradiente e verificou-se a existência de uma frequência imaginária que confirma o estado de transição.

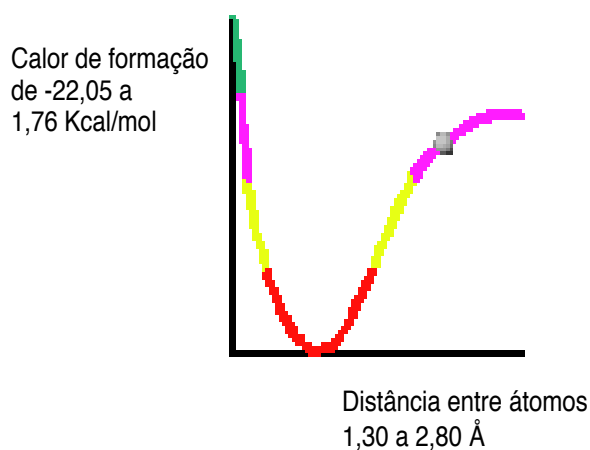


**Figura IV.3.1** - Estado de transição "*anti-endo*", \* sem substituintes e com o catalisador no estado mais simples ( $\text{BH}_3$ ).

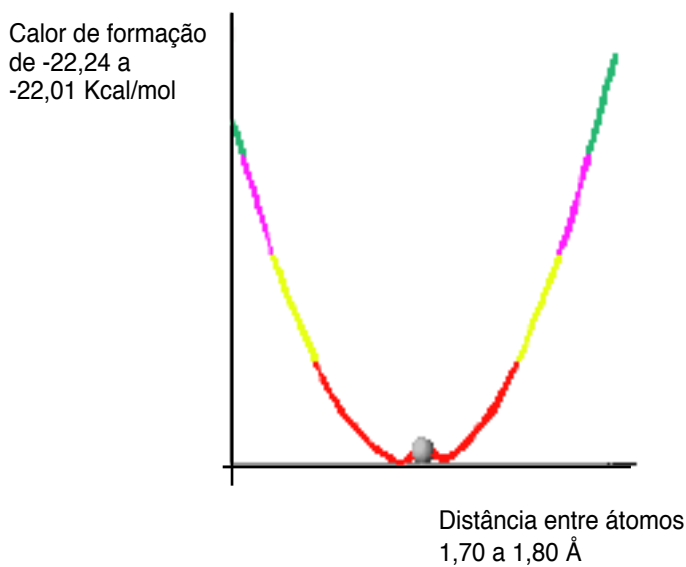
\* Quando não se pode classificar o estado de transição como *anti-endo*, devido ao facto de o carbono do carbonilo não estar substituído, a designação deste surge entre aspas.



**Figura IV.3.2** - Estado de transição do aldeído com o catalisador de boro.



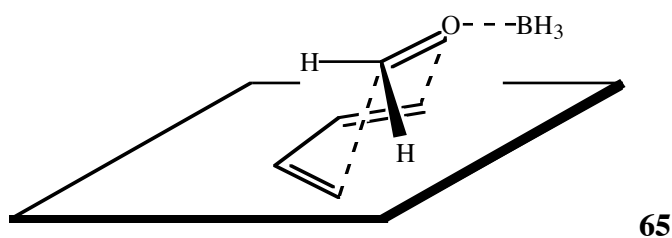
**Figura IV.3.3** - Gráfico inicial obtido da variação do calor de formação da espécie **65** com a distância entre o boro e o oxigênio.



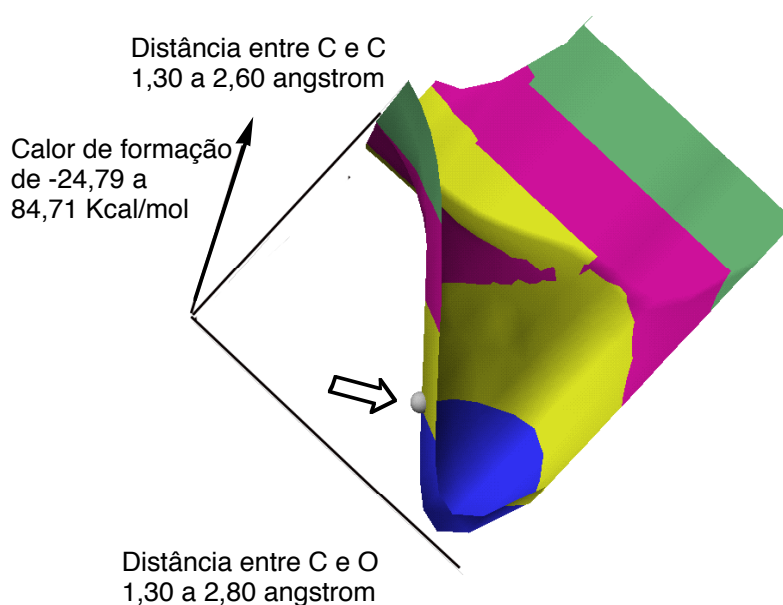
**Figura IV.3.4** - Gráfico idêntico ao anterior mas apenas com intervalo de distâncias entre 1,6 a 1,8 Å e onde se pode observar um pequeno dorso.

### IV.3.2 - Determinação do estado de transição *anti-endo* simplificado.

Com a distância da ligação B-O protegida optimizou-se (determinou-se o calor de formação), para cada valor de uma das ligações (C-O ou C-C), as espécies correspondentes aos vários valores de distância da outra ligação (C-C ou C-O). Do gráfico tridimensional obtido (figura IV.3.6) determinou-se o estado de transição simplificado:



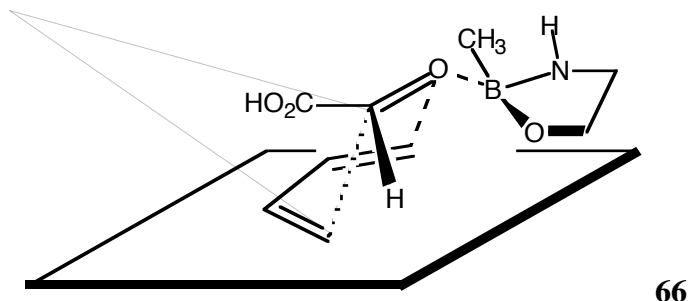
**Figura IV.3.5** - Estado de transição "*anti-endo*", sem substituintes e com o catalisador no estado mais simples (BH<sub>3</sub>).



**Figura IV.3.6** - Gráfico tridimensional referente à variação do calor de formação em função das distâncias das ligações C-O e C-C.

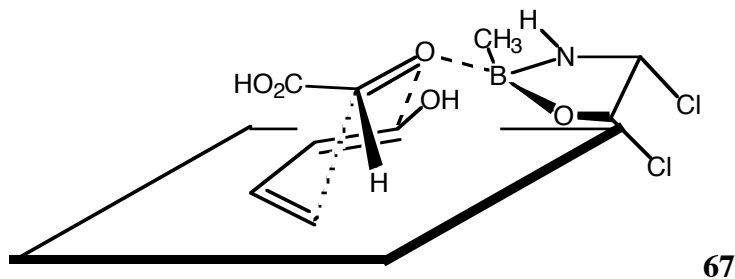


Calculou-se ainda outro estado de transição *anti-endo* com uma estrutura mais próxima do final:

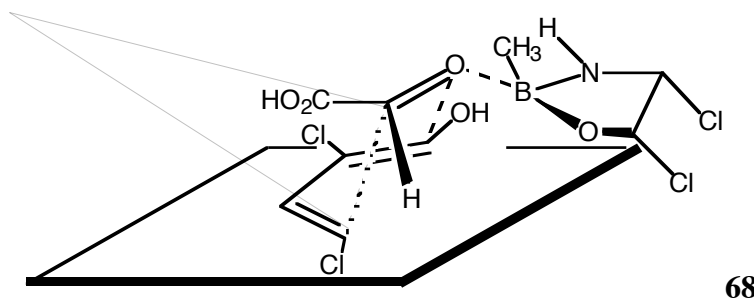


**Figura IV.3.7** - Estado de transição *anti-endo*, com o dienófilo substituído e com o catalisador formado pelo anel do complexo de boro.

Foram ainda calculados outros estados de transição da forma *anti-endo* (ver figuras IV.3.8 a IV.3.10), tendo em conta que o estado de transição total não é possível de ser calculado no computador em utilização, devido ao número demasiado elevado de átomos. Teve-se em consideração o produto final na posição atribuída aos substituintes:

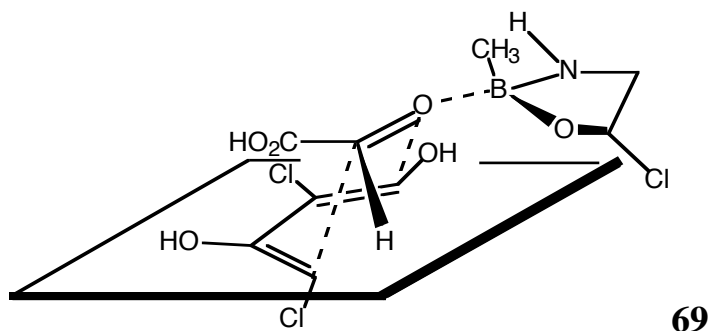


**Figura IV.3.8** - Estado de transição *anti-endo*, com o dienófilo substituído, com grupo hidroxilo no dieno e com o catalisador formado pelo anel do complexo de boro com substituintes de cloro na posição dos fenilos.



**Figura IV.3.9** - Estado de transição *anti-endo*, com o dienófilo substituído, com átomos de cloro como substituintes do dieno.

Determinou-se ainda outra estrutura mais próxima do estado de transição total com todos os cloros e grupos OH, substituintes do dieno:



**Figura IV.3.10** - Estado de transição *anti-endo*, diferindo do da figura anterior apenas na adição de um substituinte hidroxilo ao dieno.

#### IV.3.3 - Determinação do estado de transição "*anti-exo*" \* simplificado.

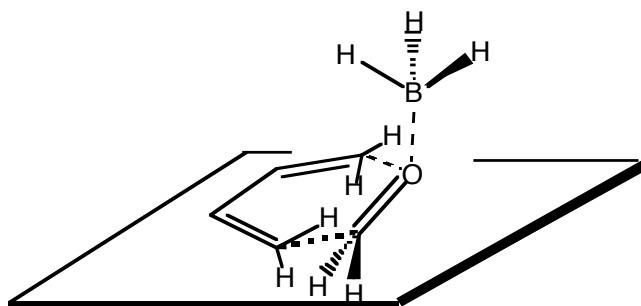
Fizeram-se várias tentativas para calcular o isómero "*anti-exo*" a partir do "*anti-endo*" mais simples, obtido anteriormente. Para tal protegeram-se as ligações em transformação e optimizou-se a geometria calculando-se de novo sem protecção mas nunca se obteve qualquer estado de transição.

Tentou-se em seguida, obter o estado de transição de outro modo: com a ligação B-O protegida optimizou-se, para cada valor de uma das ligações (C-O ou C-C), as espécies correspondentes aos vários valores de distância da outra ligação (C-O ou C-C). Existem quatro possibilidades de calcular o gráfico tridimensional (variando a ligação que se começa e qual o valor da distância da ligação com que se inicia, máximo ou mínimo). Só num dos gráficos se obteve o "dorso" onde, normalmente existe, o estado de transição. Nos outros gráficos observaram-se vários picos característicos de transferências de hidrogénios "intramoleculares".

Retiraram-se várias amostras (nove) do dorso do gráfico tendo-se optimizado por 2 vias: por optimização geométrica, indicando ao computador que a espécie é um estado de

\* Quando não se pode classificar o estado de transição como *anti-exo*, devido ao facto de o carbono do carbonilo não estar substituído, a designação deste surge entre aspas.

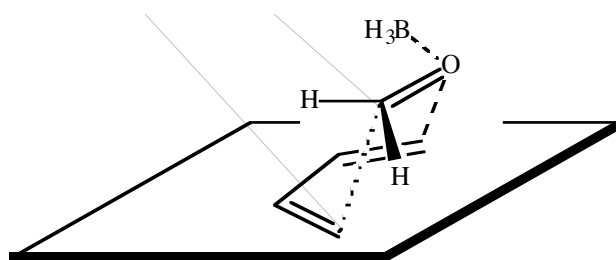
transição (ET), ou por minimização do gradiente de energia. Dos resultados obtidos, 2 espécies conduziram ao outro estado de transição "*anti-endo*", outra conduziu a uma espécie em que o dieno e o dienófilo estão no mesmo plano (mas com o grupo BH<sub>3</sub> perpendicular a este mesmo plano), próxima do produto final:



70

**Figura IV.3.11** - Estado de transição "*anti-exo*", sem substituintes e com o catalisador no estado mais simples (BH<sub>3</sub>), em que o dieno e o dienófilo estão no mesmo plano.

Obeve-se ainda outro estado de transição plausível, mas onde a ligação C-O mede 3,9 Å. No entanto, a existência duma única frequência negativa indica que é um estado de transição, só que talvez ainda não se esteja a formar a nova ligação C-O:



71

**Figura IV.3.12** - Estado de transição "*anti-exo*", sem substituintes e com o catalisador no estado mais simples (BH<sub>3</sub>), em que a ligação C-O ainda não está em formação.

No estado de transição com a ligação C-O de 3,9 Å (figura IV.3.12), protegeram-se as outras duas ligações (C-C e B-O) e calculou-se o gráfico dos vários calores de formação em função do comprimento da ligação C-O.

Das dez amostras retiradas dos gráficos obtidos não se obteve o estado de transição pretendido (*anti-exo*).

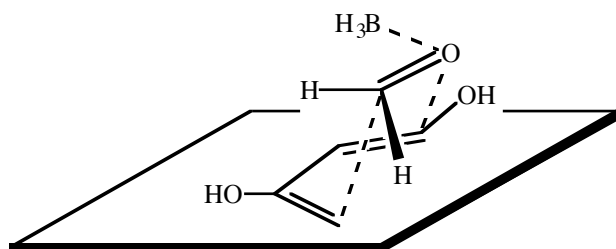
Tentou-se calcular a partir do isómero *exo* obtido, as variantes simplificadas do estado de transição *anti-exo* obtido (figura IV.3.12), como já tinha sido calculado anteriormente para a forma *anti-endo*. Os cálculos não conduziram a estruturas aceitáveis.

Retiraram-se novas amostras do dorso do gráfico tridimensional (calor de formação em função da variação das distâncias das ligações C-O e C-C) obtido anteriormente. Optimizou-se em primeiro lugar com as ligações em alteração protegidas, depois quando se calculou de novo com estas ligações desprotegidas, não se conseguiu obter o estado de transição pretendido, obtendo-se apenas num dos cálculos uma espécie próxima do produto final.

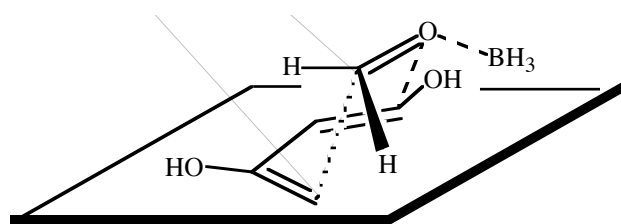
Finalmente, construiu-se de novo o complexo de boro inicial (tendo os átomos uma nova numeração, para não originar alinhamento de pelo menos 3 átomos, o que impede a progressão do cálculo, devido a problemas de divisão por zero no decorrer do programa) e o gráfico tridimensional do isómero simples. Das amostras retiradas obtiveram-se resultados idênticos aos anteriores.

#### IV.3.4 - Cálculo das estruturas "*anti-endo*" e "*anti-exo*" com grupos OH no dieno.

Para se obter o isómero "*anti-exo*" do estado de transição, conseguiu-se obter bons resultados ao adicionar os grupos OH ao estado de transição correspondente mais simples (figura IV.3.13). Para o estado de transição "*anti-endo*" (figura IV.3.14) construiu-se de novo o gráfico tridimensional descrito anteriormente, pois a espécie obtida por substituição simples não correspondia a um estado de transição.



**Figura IV.3.13** - Estado de transição "*anti-exo*" simples, com substituintes OH no dieno.



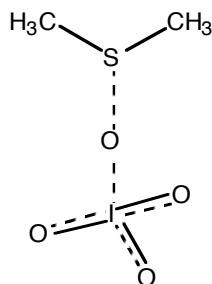
**Figura IV.3.14** - Estado de transição "anti-endo" simples, com substituintes OH no dieno.

O processo foi depois concluído por adição de mais substituintes ao dieno, ao dienófilo e usando um complexo de boro cíclico.

#### IV.4 - Estereoquímica da oxidação de enxofres em 1,3-ditianos.

As estruturas dos estados de transição e os cálculos foram feitos no programa CAChe 3.7 instalado num Power Macintosh 6100 e num computador Silicon Graphics Indigo. Após uma primeira otimização do estado de transição simples no programa de *ab initio*, Gaussian 92 (em sistema Unix), os cálculos foram efectuados usando o programa MOPAC 94. Para construir as moléculas utilizou-se o Editor 3.7, sendo ambos parte integrante do programa CAChe 3.7.

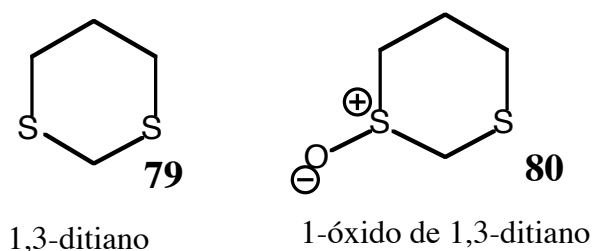
Começou-se por calcular com métodos *ab initio* (Gaussian 92), o estado de transição mais simples (figura IV.4.1), para saber qual o valor das distâncias entre os átomos. A constante dielétrica utilizada foi a da água (78,5).



**Figura IV.4.1** - Estado de transição mais simples da oxidação de enxofres.

A determinação dos estados de transição completos foi feita calculando depois o gráfico tridimensional da energia em função da variação do comprimento das ligações I-O e S-O. Retiraram-se algumas amostras do gráfico e optimizaram-se. Acrescentou-se em seguida, o resto do anel e optimizou-se. Alguns resultados pareciam sugerir que existiam pontes de hidrogénio entre o hidrogénio do ditiano e os oxigénios do periodato. No entanto estas pontes parecem ser artefactos criados pelo programa, não tendo um significado real. Após ter sido calculado o estado de transição no Macintosh transferiram-se os dados para o Silicon Graphics e calcularam-se as energias dos estados de transição com os diversos substituintes, tendo sempre o cuidado de verificar se a estrutura e as ligações estão de acordo com o previsto.

Na segunda fase do trabalho para verificar se havia diferença entre a orientação axial e a equatorial, estudaram-se as orbitais HOMO e a densidade electrónica (assumindo que o ditiano actua como nucleófilo) de cada um dos reagentes: 1,3-ditiano (**79**, ver figura IV.4.2) e 1-óxido de 1,3-ditiano (**80**, ver figura IV.4.2). Para determinar a representação da densidade electrónica colorida pela orbital HOMO e a distribuição do potencial electrostático na superfície de densidade electrónica por cálculos semiempíricos, utilizou-se o programa Spartan 5.1 com o parâmetro PM3.



**Figura IV.4.2** - Estruturas de 1,3-ditiano (**79**) e 1-óxido de 1,3-ditiano (**80**).

No estudo das orbitais HOMO com métodos *ab initio*, utilizou-se o programa Spartan 5.1 em Hartree-Fock com base 6-31G\* instalado num computador Silicon Graphics. Calculou-se o potencial electrostático na superfície de densidade electrónica, a densidade electrónica colorida pela orbital HOMO e a densidade da HOMO.

## V - Bibliografia

- 1 - Grant, H.; Richards, W. "Computational Chemistry", Oxford Universty Press, Oxford, 1<sup>a</sup> ed, 1995.
- 2 - Jaime, C.; Sanchez-Ruiz, X. *Anales de Quimica*, **1994**, 90, 497-506.
- 3 - Cohen, N. C.; Blaney, J. M.; Humblet, C.; Gund, P.; Barry, D. C. *J. Medicinal Chem.*, **1990**, 33, 883-894.
- 4 - Weiner, P. K.; Kollman, P.A. *J. Comp. Chem.*, **1981**, 2, 287-303.
- 5 - *Bio Design, Inc.* 199 S. Los Robles Avenue, Suite 270. Pasadena CA 91101. EUA.
- 6 - *Chemical Design Ltd* Unit 12, 7 West Way. Oxford OX2 OJB. Reino Unido.
- 7 - Rusinko-III, A.; Skell, J. M.; Balducci, R.; McGarity, M.; Perlman, R. S.; The University of Texas at Austin and *Tripos Associates*, St. Louis, Missouri, 1988, EUA.
- 8 - Wuthrich, K.; Billeter, K.; Braun, W. *J. Mol. Biol.*, **1983**, 169, 949-961.
- 9 - Braun, W.; Gô, N. *J. Mol. Biol.*, **1985**, 186, 611-626.
- 10 - *Oxford Electronic Publishing* Oxford University Press, Walton Street. Oxford OX26DP. Reino Unido.
- 11 - *Hypercube Inc.* 16 Blenheim Road. Cambridge. Ontario N1S 1E6. Canadá.
- 12 - Jones, T. A. *J. Appl. Cryst.*, **1978**, 11, 268-272.
- 13 - Goodford, P. J. *J. Med. Chem.*, **1985**, 28, 849-857.
- 14 - Goodford, P. J. *J. Med. Chem.*, **1984**, 27, 557-564.
- 15 - Biomos, B. V.; Van Gunsteren, W.F. Laboratory of Physical Chemistry. University of Groningen, 9747 AG Groningem. Holanda.
- 16 - Åqvist, J.; Van Gunsteren, W.F.; Leijonmark, M.; Tapia, O. *J. Mol. Biol.*, **1985**, 183, 461-477.
- 17 - *Biosym Tchnologies Inc.* Marlborough House. Hartley Wintley Basingtoke. Hampshire RG27 8NY. Reino Unido.
- 18 - Mohamadi, F.; Richards, N. G. J.; Guida, W. C.; Liskamp, R.; Lipton, M.; Caufield, C.; Chang, G.; Hendrickson, T.; Still, W. C. *J. Comp. Chem.*, **1990**, 11, 440-467.
- 19 - Still, W. C.; MacPherson, L. J.; Harada, T.; Callahan, J. F.; Rheingold, A. L. *Tetrahedron*, **1984**, 40, 2775-2281.
- 20 - Still, W. C., *Macromodel*, Department of Chemistry, University of Columbia; New York. EUA. 1984.
- 21 - *Serena Software* Gilbert, K. E.; P.O. Box 3076. Bloomington, IN 47402.

- 22 - Brooks, B. R.; Bruccoleri, R. E.; Olafson, B. D.; States, D. J.; Swaminathan, S.; Karplus, M. *J. Comput. Chem.*, **1983**, *4*, 187-217.
- 23 - *Polygen ltd* 25 rue du Pont des Alles. 94660 Rungis Cedex. França.
- 24 - *Tripos Associates, Inc.* Evans & Sunderland, 3 allée des Garays. 91124 Palaiseau Cedex. França.
- 25 - *CAChe scientific* P.O.Box 500 M/S 13-400. Beverton. OR 97077. EUA.
- 26 - *Cambridge Soft Corporation* 875 Massachusetts Ave., Cambridge. MA 0239. EUA.
- 27 - *Gaussian, Inc.* Carnegie Office Park, Building 6, Pittsburgh. PA 15106. EUA.
- 28 - Hinchliffe, A. "Modelling Molecular Structures", John Wiley & Sons, Chichester, 1ª ed., 1996.
- 29 - *Wavefunction, Inc.* 18401 Von Korman Ave, suite 370. Irvine. CA 92612. EUA.
- 30 - Ramos, M. J. *Rev. Port. Quim.*, **1994**, *1*, 5-14.
- 31 - Manual do programa CS Chem3D Pro, versão 4.0. *Cambridge Soft Corporation* 875 Massachusetts Ave. Cambridge. MA 0239. EUA.
- 32 - Hehre, W. J.; Lou, L. "A Guide to Density Functional Calculations in Spartan", *Wavefunction, Inc.*, Irvine, 1ªed., 1997.
- 33 - White, D. N. J.; Ruddock, J. N.; Edgington, P. R. in "Computer-Aided Molecular Design", W. Graham Richards (Ed.), IBC Technical Services, Londres, 1989, p. 23-41.
- 34 - Lipkowitz, K. B; Peterson, M. A. *Chem. Rev.*, **1993**, *93*, 2463-2486.
- 35 - Allinger, N. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, *99*, 8127-8134.
- 36 - Weiner, S. J.; Kollman, P. A.; Nguyen, D. T.; Case, D. A. *J. Comp. Chem.*, **1986**, *7*, 230-252.
- 37 - Sun, H.; Mumbi, S. J.; Maple, J. R.; Hagler, A. T. *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 2978-2987.
- 38 - Hwang, M. J.; Stockfish, T. P.; Hagler, A. T. *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 2515-2525.
- 39 - Allinger, N. L.; Yuh, Y. H.; Lii, J. H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 8522-8535.
- 40 - Halgren, T. A. *J. Comput. Chem.*, **1996**, *17*, 490-519.
- 41 - Stewart, J. J. *Comput. Aided Mol. Design*, **1990**, *4*, 1-16.
- 42 - Hermans, J.; Berendsen, H. C.; Gunsteren, van W. F.; Postman, J. M. *Biopolymers*, **1984**, *23*, 1513-1518.
- 43 - Jorgensen, W. L.; Tirado-Rives, J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 1657-1666.
- 44 - Momany, F. A.; Carruthers, L. M.; McGuire, R. F.; Scheraga, R. F. *J. Phys. Chem.*, **1974**, *78*, 1595-1619.
- 45 - Momany, F. A.; McGuire, R. F.; Burgess, A. W.; Scheraga, H. A. *J. Phys. Chem.*, **1975**, *79*, 2361-2381.



- 46 - Hinchliffe, A. "Computational Quantum Chemistry", John Wiley & Sons, New York, 1<sup>a</sup> ed., 1988.
- 47 - Dewar, M. J. S.; Thiel, W. *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, 99, 4899-4906.
- 48 - Dewar, M. J. S.; Thiel, W. *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, 99, 4907-4917.
- 49 - Bingham, R. C.; Dewar, M. J. S.; Lo, D. H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1975**, 97, 1285-1293.
- 50 - Bingham, R. C.; Dewar, M. J. S.; Lo, D. H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1975**, 97, 1294-1301.
- 51 - Bingham, R. C.; Dewar, M. J. S.; Lo, D. H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1975**, 97, 1302-1306.
- 52 - Bingham, R. C.; Dewar, M. J. S.; Lo, D. H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1975**, 97, 1307-1311.
- 53 - Stewart, J. J. *Comput. Chem.*, **1989**, 10, 209-220.
- 54 - Dewar, M. J. S.; Zoebisch, E.; Heady, E.; Stewart, J. J. *Am. Chem. Soc.*, **1985**, 107, 3902-3909.
- 55 - Dick, B. *J. Phys. Chem.*, **1990**, 94, 5752-5756.
- 56 - Dewar, M. J. S.; Heady, E.; Holder, A.; Yuan, Y. *J. Comput. Chem.*, **1990**, 11, 541-542.
- 57 - Stewart, J. J. *Comput. Chem.*, **1989**, 10, 221-264.
- 58 - Stewart, J. J. *Comput. Chem.*, **1990**, 11, 543-544.
- 59 - Schröder, S.; Daggett, V.; Kollman, P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, 113, 8922-8925.
- 60 - Daggett, V.; Schröder, S.; Kollman, P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, 113, 8926-8935.
- 61 - Dannenberg, J. J. *Phys. Chem.*, **1988**, 92, 6869-6871.
- 62 - Willians, I. *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, 109, 6299-6307.
- 63 - Dega-Szafran, Z.; Jaskólski, M.; Kosturkiewicz, Z.; Szafran, M.; Tykarska, E. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 2*, **1991**, 69-72.
- 64 - Karelson, M.; Katritzky, A.; Zerner, M. *J. Org. Chem.*, **1991**, 56, 134-137.
- 65 - Martin, J.; François, J.; Gijbels, R. *J. Comput. Chem.*, **1991**, 12, 52-70.
- 66 - Gano, J.; Jacob, E.; Roesner, R. *J. Comput. Chem.*, **1991**, 12, 126-134.
- 67 - Fabian, W. *J. Comput. Chem.*, **1991**, 12, 17-35.
- 68 - Panitz, J.-C.; Lippert, Th.; Stebani, J.; Nuyken, O.; Wokaun, A. *J. Phys. Chem.*, **1993**, 97, 5246-5253.
- 69 - Zuilhof, H; Lodder, G. *J. Phys. Chem.*, **1992**, 96, 6957-6962.
- 70 - Kalkanis, G. H.; Shields, G. C. *J. Phys. Chem.*, **1991**, 95, 5085-5089.
- 71 - Jurema, M. W.; Shields, G. C. *J. Comput. Chem.*, **1993**, 14, 89-104.
- 72 - Aakeröy, C. B. *J. Mol. Struct.*, **1993**, 281, 259-267.
- 73 - Smith, D. A.; Ulmer II, C. W.; Gilbert, M. J. *J. Comput. Chem.*, **1993**, 13, 640-650.
- 74 - Ford, G. P.; Wang, B. *J. Mol. Struct.*, **1993**, 283, 49-55.

- 75 - Hernández-Laguna, A.; Alguacil, R.; Abboud, J.-L. M.; Smeyers, Y. G. *J. Mol. Struct.*, **1993**, 282, 33-41.
- 76 - Dewar, M. J. S. *Org. Mass Spectrometry*, **1993**, 28, 305-310.
- 77 - Revisões de teoria de densidade funcional: Jones, R. O.; Gunnarsson, O. *Revs. Mod. Phys.*, **1989**, 61, 689-746. Parr, R. G.; Yang, W. "Density Funtional Theory of Atoms and Molecules", Oxford University Press, Oxford, 1ªed., 1989. Labanowski, J. K.; Andzelm, J. W. "Density Funtional Methods in Chemistry", Springer-Verlag, New York, 1ªed., 1991.
- 78 - Lowry, T. H.; Richardson, K. S. "Mechanism and Theory in Organic Chemistry", Harper Collins Publishers, New York, 3ª ed., 1987, p. 203-210.
- 79 - Lowry, T. H.; Richardson, K. S. "Mechanism and Theory in Organic Chemistry", Harper Collins Publishers, New York, 3ª ed., 1987, p. 252 e 253.
- 80 - Eksterowicz, J. E; Houk, K. N. *Chem Rev.*, **1993**, 93, 2439-2461.
- 81 - Houk, K. N.; Li, Y.; Evanseck, J. D.; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1992**, 31, 682-708.
- 82 - Jensen, F. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, 114, 1596-1603.
- 83 - Jensen, F. J. *J. Comput. Chem.*, **1994**, 15, 1199-1216.
- 84 - Schneider, H. J.; Thomas, F. *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, 102, 1424-1425.
- 85 - Muller, P.; Blanc, J.; Perlberger, J. C. *Helv. Chim. Acta*, **1982**, 65, 1418-1425.
- 86 - DeTar, D. F.; Tenpas, C. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1976**, 98, 4567-4571.
- 87 - DeTar, D. F.; Tenpas, C. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1976**, 98, 7903-7908.
- 88 - Houk, K. N.; Rondan, N. G.; Wu, Y. D.; Metz, J. T.; Li, Y.; Paddon-Row, M. N. *Tetrahedron*, **1984**, 40, 2257-2274.
- 89 - Houk, K. N.; Paddon-Row, M. N.; Rondan, N. G.; Wu, Y. D.; Brown, F. K.; Spellmeyer, D. C.; Metz, J. T.; Li, Y.; Loncharich, R. J. *Science*, **1986**, 231, 1108-1117.
- 90 - Still, W. C., resultados não publicados. Referido em 80.
- 91 - Warshel, A. "Computer Modeling of Chemical Reactions in Enzymes and Solutions", Jonh Wiley & Sons, New York, 1991, p. 232.
- 92 - Field, M. J.; Bash, P. A.; Karplus, M. J. *J. Comput. Chem.*, **1990**, 11, 700-733.
- 93 - Bash, P. A.; Field, M. J.; Karplus, M. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, 109, 8092-8094.
- 94 - Singh, U. C.; Weiner, P. K.; Caldwell, J.; Kollman, D. J. AMBER 3.0, Universidade da Califórnia, 1986.
- 95 - Dostrovski, J.; Hughes, E. D.; Ingold, C. K. *J. Chem. Soc.*, **1946**, 173-194.
- 96 - Garbish, E. W.; Schildcrout, S. M.; Patterson, D. B.; Sprecher, C. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1965**, 87, 2932-2944.
- 97 - Muller, P.; Blanc, J.; Lenoir, D. *Helv. Chim. Acta*, **1982**, 65, 1212-1219.
- 98 - White, D. N. J.; Bovill, M. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1983**, 225-229.

- 99 - Wang, X. Tese de Doutorado, Universidade da Califórnia, 1989. Referido em 80.
- 100 - Masamune, S.; Kennedy, R. M.; Petersen, J. S.; Houk, K. N.; Wu, Y. D. *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 7404-7405.
- 101 - Brown, F. K.; Raimondi, L.; Wu, Y. D.; Houk, K. N. *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *31*, 4405-4408.
- 102 - Brown, F. K.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 1971-1978.
- 103 - Tucker, J. A.; Houk, K. N.; Trost, B. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 5465-5471.
- 104 - Takahashi, T.; Sakamoto, Y.; Doi, T. *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 3519-3522.
- 105 - Terada, T.; Yamamura, S. *Tetrahedron Lett.*, **1979**, *35*, 3303-3306.
- 106 - Funk, R. L.; Abelman, M. M.; Munger, J. D. *Tetrahedron*, **1986**, *42*, 2831-2846.
- 107 - MMPM, *Serena Software*, Bloomington, IN, EUA.
- 108 - Shea, K. J.; Stoddard, G. J.; England, W. P.; Haffner, C. D. *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 2635-2643.
- 109 - Still, W. C., *Macromodel*, University of Columbia. EUA. 1986.
- 110 - White, P.; Breslow, R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 6842-6847.
- 111 - Houk, K. N.; Tucker, J. A.; Dorigo, A. E. *Acc. Chem. Res.*, **1990**, *23*, 107-113.
- 112 - Dorigo, A. E.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, 3698-3708.
- 113 - Menger, F. M.; Sherrod, M. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 8071-8075.
- 114 - Sherrod, M. J.; Menger, F. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 2611-2613.
- 115 - Sherrod, M. J. *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *35*, 5085-5088.
- 116 - Cernik, R.; Craze, G.; Mills, O. S.; Watt, I. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 2*, **1982**, 361-367.
- 117 - Craze, G.; Watt, I. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1981**, 175-184.
- 118 - Beckwith, A. L. J.; Schiesser, C. H. *Tetrahedron*, **1985**, *41*, 3925-3941.
- 119 - Beckwith, A. L. J.; Schiesser, C. H. *Tetrahedron Lett.*, **1985**, *26*, 373-376.
- 120 - Damm, W.; Giese, B.; Hartung, J.; Hasskerl, T.; Houk, K. N.; Huter, O.; Zipse, H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 4067-4079.
- 121 - Bernardi, A.; Capelli, A. M.; Gennari, C.; Goodman, J. M.; Paterson, L. *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 3576-3592.
- 122 - Dosen-Micovic, L.; Lorenc, L.; Mihailovic, M. L. *Tetrahedron*, **1990**, *46*, 3659-3666.
- 123 - Thomas, B. E.; Longcharich, R. J.; Houk, K. N. *J. Org. Chem.*, **1992**, *57*, 1354-1362.
- 124 - Wu, Y. D.; Wang Y.; Houk, K. N. *J. Org. Chem.*, **1992**, *57*, 1362-1369.
- 125 - Peyman, A.; Beckhaus, H. D. *J. Comput. Chem.*, **1992**, *13*, 541-550.
- 126 - Miller, E. C.; Miller, J. A. *Cancer*, **1981**, *47*, 1055-1064.
- 127 - Beland, F. A.; Kadlubar, F. F. *Environ. Health Perspect.*, **1965**, *62*, 19-30.

- 128 - Flammang, T. J.; Kadlubar, F. F. in "Microsomes and Drug Oxidation", Boobis, A. R.; Caldwell, J.; Mattheis, F.; Elcombe, C. R. (Ed.), Taylor & Francis, Londres, 1985.
- 129 - Saito, K.; Yamazoe, Y.; Kamataki, Kato, T. R. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **1983**, 116, 141-147.
- 130 - Ulbrich, R.; Famulok, M.; Bosold, F.; Boche, G. *Tetrahedron Lett.*, **1990**, 31, 1689-1692.
- 131 - Meier, C.; Boche, G. *Tetrahedron Lett.*, **1990**, 31, 1693-1696.
- 132 - Boche, G.; Bosold, F.; Schröder, S. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1988**, 27, 973-974.
- 133 - Campbell, J.; Glover, S.; Rowbottom, C. *Tetrahedron Lett.*, **1990**, 31, 5377-5380.
- 134 - Gerdes, R.; Glover, S.; Have, J.; Rowbottom, C. *Tetrahedron Lett.*, **1989**, 30, 2649-2652.
- 135 - King, C. M.; Glowinski, I. B. *Environ. Health. Perspect.*, **1980**, 49, 43-52.
- 136 - Mulder, G. J.; Meerman, J. H. N. *Environ. Health. Perspect.*, **1983**, 49, 27-32.
- 137 - Rayshell, M.; Ross, J.; Werbin, H. *Carcinogenesis*, **1983**, 4, 501-507.
- 138 - Pereira, M.; Santos, P.; Reis, L.; Lobo, A. M.; Prabhakar, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1993**, 38-40.
- 139 - Kadlubar, F. F.; Beland, F. A. "Chemical Properties of Ultimate Carcinogenic Metabolites of Arylamines and Arylamines", in " Polycyclic Hydrocarbons and Cancer", Harvey, R. G. (Ed.), ACS Symposium Series, Washington DC, 1985, p. 341-370.
- 140 - Challis, B. C.; Lobo, A. M. *J. Heter. Chem.*, **1977**, 14, 1393-1398.
- 141 - Lobo, A. M.; Marques, M. M.; Prabhakar, S.; Rzepa, H. S. *J. Org. Chem.*, **1987**, 52, 2925-2927.
- 142 - Prabhakar, S.; Lobo, A. M.; Marques, M. M. *Tetrahedron Lett.*, **1982**, 1391-1394.
- 143 - Lobo, A. M.; Marques, M. M.; Prabhakar, S.; Rzepa, H. S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1985**, 1113-1115.
- 144 - Ferreira, L. M.; Lobo, A. M.; Prabhakar, S.; Rzepa, H. S.; Yi, M. Y. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1991** 1127-1128.
- 145 - Santos, P. P.; Trindade, C.; Lobo, A. M.; Prabhakar, S. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, 34, 3793-3796.
- 146 - Aires-de-Sousa, J.; Lobo, A. M.; Prabhakar, S. *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 37, 3183-3186.
- 147 - Evans, D. A.; Golob, A. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1975**, 97, 4765-4766.
- 148 - Roseboom, M. D.; Kiplinger, J. P.; Bartemess, J. E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, 106, 1025-1029.
- 149 - Diels, O.; Alder, K. K. *Ber.*, **1929**, 62, 554-562.
- 150 - Kagan, H.; Riente, O. *Chem. Rev.*, **1992**, 92, 1007-1019.

- 151 - Walborsky, H.; Barash, L.; Davis, T. *J. Org. Chem.*, **1961**, 26, 4778-4779.
- 152 - Pine, S. "Organic Chemistry", McGraw-Hill, New York, 4<sup>a</sup> ed., 1987, p. 588-595.
- 153 - Streitwieser, A.; Heathcock, C.; Kosower, E. "Introduction to Organic Chemistry", MacMillan, New York, 4<sup>a</sup> ed., 1992, p. 594-600.
- 154 - Motoyama, Y.; Mikami, K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1994**, 1563-1564.
- 155 - Corey, E.; Guzman-Perez, A.; Loh, T. *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, 116, 3611-3612.
- 156 - Storer, W.; Raimondi, L.; Houk, K. *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, 116, 9675-9683.
- 157 - Lecea, B.; Arrieta, A.; Roa, G.; Ugalde, J.; Cossio, F. *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, 116, 9613-9619.
- 158 - Nevalainen, V. *Tetrahedron Asymmetry*, **1994**, 5, 767-772.
- 159 - Blake, J.; Lim, D.; Jorgensen, W. *J. Org. Chem.*, **1994**, 59, 803-805.
- 160 - Page, P. C. B.; Gareh, M. T.; Porter, R. A. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, 34, 5159-5162.
- 161 - Page, P. C. B.; Slawin, A. M.; Westwood, D.; Williams, D. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.1*, **1989**, 185-187.
- 162 - Page, P. C. B.; Slawin, A. M.; Westwood, D.; Williams, D. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.1*, **1989**, 1158-1160.
- 163 - Page, P. C. B.; Wilkes, R. D.; Bethell, D.; Rzepa, H. S.; Barkley, J. V.; Chaves, H. T. *Electronic Conference on Trends in Organic Chemistry*, Imperial College, Londres, 12 Junho-7 Julho de 1995; Artigo nº 77. Publicado em CD-ROM, *The Royal Society of Chemistry*, Londres, 1996.
- 164 - Santos, L. M. Dissertação de Doutoramento, Universidade Nova de Lisboa, Lisboa, **1994**, 47-49.
- 165 - Aggarwal, V. K.; Davies, I. W.; Franklin, R. J.; Maddock, J.; Mahon, M. F.; Molloy, K. C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1991**, 662-665.

Nota:

Nas abreviaturas das revistas foram seguidas as recomendações da *Royal Society of Chemistry* listadas na seguinte página da Internet:

<http://www.rsc.org/is/journals/authrefs/jabbr.htm>